

С. А. МИДЯН

ПОПУЛЯЦИОННО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Изучена частота и типы хромосомных аномалий у недоношенных детей. Проведено исследование частоты хромосомных aberrаций в соматических клетках исследуемой группы детей с учетом факторов, обуславливающих эти aberrации.

Многими исследованиями за последние годы показана важная роль хромосомных мутаций в патологии человека. Так например, более 1/3 случаев спонтанных абортс детерминировано хромосомными и геномными мутациями [4, 7]. Почти каждый 7 из 1000 новорожденных является носителем какой-либо хромосомной мутации [6, 8, 9, 11]. Существенное место занимают хромосомные мутации в этиологии врожденных пороков развития [14], мертворождаемости [13] и ранней детской смертности [1, 12, 13].

В структуре детокой смертности значительное место занимают недоношенные дети. В причинах пре- и перинатальной смертности выделяют средовые и генетические факторы. Исследования значения генетических факторов в недонашивании еще только начинают проводиться, однако уже сейчас очевидна их актуальность для уточнения причин недонашивания беременности и ранней детской смертности.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты и типов аномалий кариотипа на основе тотального обследования, а также частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов недоношенных детей на протяжении первого месяца их жизни, начиная с момента рождения.

Материал и методика. Работа проводилась на базе специализированного отделения для недоношенных клинической больницы № 13 г. Москвы.

Для выявления аномалий кариотипа материалом исследования послужила цельная периферическая кровь, которую культивировали по общепринятой микрометодике [10]. От каждой культуры анализировали первоначально по 11 клеток. В случае обнаружения хотя бы одной анеуплоидной клетки число анализируемых клеток увеличивали согласно статистическим расчетам, что позволяло диагностировать мозаицизм в случае, если аномальный клон клеток составлял не менее 25% [3].

Материалом исследования хромосомных aberrаций служила пуповинная или цельная периферическая кровь, фиксацию культур проводили на 55—58 часах культивирования. От каждой культуры в среднем анализировали 100 клеток. Учитывали aberrации хроматидного, (одиночные фрагменты и хроматидные обмены) и хромосомного типов (парные фрагменты, дицентрики, транслокации и др.). Пробелы к aberrациям не относили.

Исследовали культуры лимфоцитов четырех групп недоношенных детей.

1 группа. Эту группу составили 23 ребенка, родившиеся на 28—36 неделе беременности, с низким весом и другими критериями недоношенности. Цитогенетическое

обследование этих детей проводилось сразу после рождения. Обследованные дети были подразделены на группы в зависимости от веса при рождении, сроков рождения, особенностей лечения, применявшегося на протяжении беременности.

2 группа. В этой группе обследовано 27 недоношенных детей на 5—7-ой день жизни. В этот период часть их находилась на специальном медицинском уходе (15 детей), с применением кислородной ингаляции, витаминотерапии, внутривенном введении глюкозы и регуляторов обмена, применением сульфаниламидных препаратов и антибиотиков широкого спектра действия. В другой группе обследованных (12 детей) лечение антибиотиками не проводилось.

3 группа. Обследовано 89 недоношенных на 2—4 неделе жизни. В зависимости от веса при рождении, сроков рождения, характера сопутствующего заболевания, вида применяемого лечения и обследования дети этой группы были подразделены на несколько подгрупп.

4 группа. Эту группу составили 16 новорожденных детей, родившихся в срочных родах. У них была диагностирована родовая травма, острое респираторное заболевание или какая-либо врожденная аномалия. Кроме того, в эту группу вошли 43 здоровых новорожденных, родившихся в срок и без каких-либо аномалий развития.

Результаты и обсуждение. При тотальном обследовании 607 недоношенных детей аномалии кариотипа обнаружены у 15. У 6-и недоношенных (0,99%) диагностированы аномалии в системе половых хромосом. При этом у 3-х девочек (2 из них были однойяйцевыми близнецами) обнаружена трисомия по X-хромосоме; у одного ребенка была выявлена моносомия по X-хромосоме; у 3-х мальчиков обнаружены дубликации длинного плеча Y-хромосомы неясного происхождения. По размеру дублицированные хромосомы соответствовали 16 хромосоме.

Среди трисомий по аутосомам найдены 5 случаев регулярной трисомии по 21-й хромосоме (0,82%) и один случай синдрома Эдвардса. Структурные перестройки идентифицированы у 2 детей (0,33%): 1 случай синдрома Дауна с транслокацией длинного плеча 21-й хромосомы на одну из хромосом 14-й пары (данный случай является семейным, т. к. такая же транслокация обнаружена у матери и бабушки пробанда в сбалансированном состоянии); 1 случай транслокационного варианта синдрома Эдвардса. При анализе кариотипа в последнем случае обнаружено отсутствие одной 22-й хромосомы, но присутствовала дополнительная хромосома—результат транслокации 22-й хромосомы на длинные плечи 18-й хромосомы.

Таким образом, частота хромосомных аномалий среди недоношенных при тотальном обследовании в 3,5 раза выше, чем в популяции новорожденных детей [6, 8, 9, 11]. Большой удельный вес трисомии по 21-й хромосоме среди недоношенных детей, а также незначительное разнообразие выявленных типов хромосомных аномалий может быть объяснено следующей особенностью проведенной работы. Цитогенетическое обследование недоношенных детей проводилось на базе специализированного отделения, куда поступали дети в возрасте 5—9 дней. Следовательно, в исследование не могли войти дети в возрасте 0—4 дней. Популяционно-цитогенетическое исследование новорожденных детей показало, что среди них выявляются разнообразные хромосомные мутации, включая трисомии по X и Y-половым хромосомам, Д-, Е- и G-аутосомам, сбалансированные и несбалансированные структурные пере-

стройки. Значительная часть новорожденных с трисомиями Д- и Е-хромосом, а также с несбалансированными структурными перестройками погибает в первые дни жизни из-за тяжелых пороков развития, сопутствующих этим типам аномалий хромосом. Следовательно, это не могло не отразиться на соотношении хромосомных аномалий, выявленных у недоношенных детей в проведенном исследовании.

Из приведенных данных очевидна роль хромосомных мутаций в развитии плода, которые определяют его фенотипические и функциональные особенности.

В настоящей работе изучались также хромосомные aberrации в культуре лимфоцитов недоношенных детей.

В табл. 1 приведены результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов от 23 недоношенных (I группа), обследование которых проведено сразу после рождения. Проанализировано 2097 клеток. Средняя частота aberrантных клеток и хромосомных aberrаций составляет 1,96% и 0,022 aberrаций на 1 клетку. Оба эти показателя находятся в пределах случайных ошибок ($p > 0,05$) у детей с разным весом при рождении и разными сроками рождения. Различие в частоте aberrантных клеток в зависимости от лечения, применявшегося на протяжении беременности (2,25 и 1,56%) несущественное.

Таблица 1

Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов недоношенных детей в возрасте 0 дней.

Клинические особенности обследованных детей	Число детей	Число клеток	Аберрантные клетки		Хромосомные aberrации	
			число	%	число	%
Вес менее 1500 г	6	600	10	1,67	12	0,020
Вес более 1500 г	17	1497	31	2,07	34	0,023
Рождение при сроке менее 32 недель	8	797	18	2,26	21	0,026
Рождение при сроке более 32 недель	15	1300	23	1,77	25	0,019
Медикаментозное лечение беременности	14	1200	27	2,25	32	0,027
Без лечения	9	897	14	1,56	14	0,016
Всего по группе	23	2097	41	1,96	46	0,022

Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов 27 недоношенных (II группа), проведенных на 5—7 день жизни представлены в табл. 2. Среди 2337 проанализированных клеток aberrации хромосом обнаружены в 79 (3,38%). Эта частота выше, чем в группе детей, обследованных сразу после рождения ($p = 0,004$). Показатель частоты aberrантных клеток не изменяется у детей в зависимости от веса при рождении, сроков рождения и медикаментозного лечения, применявшегося на протяжении беременности ($p > 0,1$). Частота aberrантных клеток у детей, находившихся на специальном медицинском уходе и получавших различные лекарственные препараты, включая антибиотики и сульфаниламидные препараты, составила 4,07%. Уро-

Таблица 2
Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов недоношенных детей, обследованных в возрасте 5—7 дней.

Клинические особенности обследованных детей	Число детей	Число клеток	Аберрантные клетки		Хромосомные aberrации	
			число	%	число	%
Вес менее 1500 г	5	500	18	3,60	21	0,042
Вес более 1500 г	22	1837	61	3,32	66	0,036
Рождение при сроке менее 32 недель	8	887	36	4,06	38	0,043
Рождение при сроке более 32 недель	19	1450	43	2,97	49	0,034
Медикаментозное лечение беременности	14	1320	47	3,56	52	0,039
Без лечения	13	1017	32	3,15	35	0,034
Медикаментозное лечение ребенка	12	1132	30	2,65	34	0,030
Лечение ребенка, включая антибиотики	15	1205	49	4,07	53	0,044
Всего по группе	87	2337	79	3,38	87	0,037

вень аберрантных клеток у детей, для которых такой вид лечения не применялся, составил 2,69%. Разница между этими показателями незначительная ($p=0,06$).

Данные по цитогенетическому обследованию 89 детей на 2—4 неделе жизни представлены в табл. 3. Всего изучено 8049 клеток, в 396

Таблица 3
Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов недоношенных детей, обследованных на 2—4 неделе их жизни

Клинические особенности обследованных детей	Число детей	Число клеток	Аберрантные клетки		Хромосомные aberrации	
			число	%	число	%
Вес менее 1500 г	28	2614	151	5,78	167	0,064
Вес более 1500 г	61	5435	245	4,51	258	0,047
Рождение при сроке менее 32 недель	26	2584	152	5,88	159	0,061
Рождение при сроке более 32 недель	63	5465	244	4,46	266	0,049
Дети с бактериальной инфекцией	29	2482	170	6,85	183	0,074
Дети с вирусной инфекцией	23	2052	135	6,58	145	0,071
Дети без инфекции	37	3515	91	2,59	97	0,028
Дети после диагностического облучения	66	5824	285	4,89	301	0,052
Дети без облучения	23	2225	111	5,44	124	0,056
Дети после облучения, без инфекции	26	2400	58	2,42	63	0,026
Дети без облучения, с инфекцией	12	1110	78	7,03	90	0,061
Дети после облучения, с инфекцией	40	3424	227	6,63	238	0,069
Дети без облучения, без инфекции	11	1115	33	2,96	34	0,030
Лечение антибиотиками	64	5747	287	4,99	304	0,053
Лечение без антибиотиков	25	2302	109	4,73	121	0,053
Всего по группе	89	8049	396	4,92	425	0,053

(4,92%) из них зарегистрировано 411 aberrаций. Таким образом, частота аберрантных клеток почти в 3 раза превышает таковую у недоношенных детей, обследование которых проведено сразу после рождения

($P < 0,01$). Среди детей, у которых была диагностирована бактериальная или вирусная инфекция частота абберрантных клеток достоверно выше, чем в группе детей, не пораженных инфекцией.

Особенностью детей этой группы явилось рентгено-диагностическое обследование. Из 89 детей диагностическое облучение проведено 66 недоношенным, у которых частота абберрантных клеток составила 4,89%. В группе необлученных детей этот показатель составил 5,44%, ($p = 0,5$).

В табл. 4 приведены результаты цитогенетического анализа новорожденных, родившихся в срок. У здоровых новорожденных частота абберрантных клеток составила 1,13%. Обследование этих детей в возрасте 1—3 месяцев не выявило существенного изменения этого показателя (1,20%).

Таблица 4

Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов новорожденных детей

Клинические особенности обследованных детей	Число детей	Число клеток	Абберрантные клетки		Хромосомные aberrации	
			число	%	число	%
Здоровые новорожденные дети	43	5300	61	1,15	66	0,012
а) обследованные в первый день жизни	28	3800	43	1,13	47	0,012
б) обследованные в первые три месяца жизни	15	1500	18	1,20	19	0,013
Новорожденные из отделения патологии	16	1586	58	3,66	63	0,040
а) дети с инфекцией, лечение антибиотиками	7	700	37	5,29	40	0,057
б) дети без инфекции, медикаментозное лечение	9	886	21	2,33	23	0,026

Обследование 16 новорожденных из специального отделения патологии показало, что у них частота абберрантных клеток составляет 3,66%. При этом этот показатель выше у детей, болевших перед обследованием респираторными заболеваниями и принимавших химиотерапию (5,29%) по сравнению с группой новорожденных без инфекции (2,33%).

Таким образом, из анализа закономерностей хромосомных aberrаций в соматических клетках различных групп недоношенных детей следует, что основными факторами в их возникновении являются химические (различные лекарственные вещества) и биологические факторы (бактериальные и вирусные токсины). Из литературных данных видно, что различные лекарственные препараты (5) и острые респираторные заболевания (2) могут вызвать разнообразные изменения в хромосомах человека. В настоящее время не представляется возможным определить точно роль каждого из этих факторов в отдельности, поскольку на функционально неполноценный организм недоношенного они действуют одновременно, начиная с момента рождения.

Основными причинами повышенной частоты хромосомных aberrаций у недоношенных детей являются лекарственные препараты, приме-

нявшиеся с целью поддержания их жизненных функций, а также бактериальная и вирусная инфекции.

Институт медицинской генетики,
АМН СССР

Поступило 16.V 1975 г.

Ս. Ա. ՄԻԿՅԱՆ

ԱՆՀԱՍ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՊՈՊՈՒԼՅԱՑԻՈՆ-ԲՋՋԱԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է կարիոտիպի անոմալիայի հաճախականությունը 607 անհաս երեխաների ամբողջական հետազոտման ժամանակ: Այն կազմում է 2,5 տոկոս, որը 3,5 անգամ բարձր է, քան նորածինների ամբողջ պոպուլյացիայում: Քրոմոսոմային անոմալիաների տեսակների մեջ հիմնականները հանդիսանում են խանգարումները սեռական քրոմոսոմների սխտեմում, 21 քրոմոսոմի տրիսոմիան, ստրուկտուրային վերակառուցումները:

Ուսումնասիրվել է նաև քրոմոսոմային աբեռացիաների մակարդակը անհաս երեխաների լիմֆոցիտների կուլտուրայում, նրանց կյանքի առաջին ամսվա ընթացքում: Աբեռանտ բջիջների և քրոմոսոմային աբեռացիաների հաճախականությունը 0 օրական երեխաների մոտ կազմել է 1,96 տոկոս և 0,022 աբեռացիա 1 բջիջ, 5—7 օրական հասակում՝ 3,38 տոկոս և 0,037 աբեռացիա 1 բջիջ, 2—4 շաբաթական հասակում՝ 4,32 տոկոս և 0,053 աբեռացիա 1 բջիջ: Անհաս երեխաների մոտ քրոմոսոմային աբեռացիաների բարձր հաճախականության հիմնական պատճառներն են դեղորայքը, որը կիրառվում է նրանց կենսական ֆունկցիաները պահպանելու նպատակով, ինչպես նաև բակտերիալ և վիրուսային ինֆեկցիաները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Головачев Г. Д., Макарова И. М., Ширинкина Л. Н. Генетика 10, 3, 169, 1974.
2. Дементьева И. В., Баринский И. Ф., Угрюмов Е. П., Султанов Г. В., Баликова В. П., Ярцева А. М. Генетика, 8, 5, 1972.
3. Кулешов Н. П., Алекин В. И. Генетика, 10, 1, 143, 1974.
4. Куличев А. М., Вопросы мед. генетики, М., 100, 1974.
5. Насонова В. А., Карасеза Н. М., Хватов В. Б., Сигидин Я. А. Терапевт. архив. вып. 3, 26, 1972.
6. Bochkov N. P., Kuleshov N. P., Chebotaren A. N., Alekhin V. I., Midian S. A. Humangenetik, 22, 2, 139, 1974.
7. Boue J. G., Boue A. Annales de Genet., 10, 4, 179, 1967.
8. Friedrich U., Nielsen J. Clinical Genet., 4, 333, 1973.
9. Hamerton J. L., Ray M., Abbott J., Williamson Ch. W., Ducasse G. C. Canad. Med. Ass., 106, 7, 776, 1972.
10. Hungerford D. A. Stain technic, 40, 6, 333, 1965.
11. Jacobs P. A., Melville M., Ratcliffe S., Keay A. J., Syme J. Ann. Hum. Genet., 37, pt. 4, 359, 1974.
12. Machin C. A., Crolla J. A. Humangenetik, 23, 183, 1974.
13. Polland P. J., Lowry R. B. Amer. J. Obstet. Gynecol., 118, 3, 322, 1974.
14. Stewart A. L., Keay A. J., Jacobs P., Melville M. M. J. Pediatrics, 74, 449, 1969.