

Наследственные формы патологии

***Кафедра специальной психологии
КГПУ***

к.м.н., доц. Бардецкая Я.В.

Общие положения

Свойство клеток и организмов передавать свои анатомо-физиологические признаки потомкам называется *наследственностью*.

Процесс передачи этих признаков называется *наследованием*.

Передача осуществляется с помощью *генов*, материальных единиц наследственности.

От родителей потомкам передаются не признаки в готовом виде, а *информация (код)* о синтезе белка (фермента), детерминирующего этот признак.

Классификация генов по активности и функции

Гены ➔ это участки молекулы ДНК

- **Структурный ген** — ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы.
- **Ген-оператор** управляет активностью нескольких структурных генов и располагается непосредственно возле них. Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует **оперон**.
- **Ген-регулятор** регулирует активность оперона с помощью специального вещества, им продуцируемого репрессора. Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому ↓ активность связанных с ним структурных генов.
- По степени активности гены делятся на **доминантные** (проявляют себя в паре с любым геном) и **рецессивные**.

Генотип и фенотип

- Совокупность всех генов, следовательно, и генетических признаков, называют **генотипом**.
- Совокупность проявившихся признаков организма в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой называют **фенотипом**.

Проявления генотипического патологического признака могут быть ингибированы средой.

Взаимодействие наследственности и среды

Все болезни можно разделить на четыре группы:

1. Заболевания, которые возникают независимо от свойств генотипа, исключительно под влиянием неблагоприятных факторов среды (лучевая болезнь, травма, ожог).
2. Болезни с наследственной предрасположенностью (до 90 %). Сами они по наследству не передаются, но при определенных условиях легче возникают (гипертоническая болезнь, сахарный диабет).
3. Собственно наследственные болезни. Всецело зависят от генотипа, передаются по наследству. Этиология *патологический ген* (фенилкетонурия, болезнь Дауна.).
4. Наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией, однако для их проявления необходимо специфическое воздействие среды. Например, проявление недостаточности гемоглобина (HbS) при $\downarrow PaO_2$.

Виды мутаций

Стойкое, скачкообразное изменение в наследственном аппарате клетки, не связанное с обычной рекомбинацией генетического материала, называется **мутацией**.

Выделяют мутации:

- **генные** — изменение структуры или последовательности расположения в ДНК отдельных генов;
- **хромосомные** — изменение структуры хромосом (утрата или удлинение их участков);
- **геномные** — изменение числа хромосом (недостаток или избыток) в наборе, не сопровождаемое изменениями их структуры.
- По характеру изменения генетического материала (гена или хромосомы) выделяют: *делеции* — выпадение какого-либо участка гена или хромосомы; *транслокации* — перемещение участка; *инверсии* — поворот участка на 180° (хромосома перекручивается, гены располагаются в обратном порядке; *дупликация* — вставляется лишний ген.
- По причинному характеру выделяют **спонтанные (самопроизвольные)** мутации и **индуцированные (под влиянием мутагенов)**.

Мутагены

К экзогенным относятся:

- **Физические мутагены:** а) ионизирующее излучение (оказывает прямое воздействие на ДНК); б) ультрафиолетовые лучи (в большой дозе вызывают метилирование ДНК); в) температура (перегревание).
- **Химические мутагены:** а) высокоактивные вещества; б) свободные радикалы; в) цитостатики и др.
Все химические мутагены должны легко проникать в клетку и достигать ядра.
- **Биологические факторы.** Обычно это вирусы: а) вирус непосредственно проникает в ДНК; б) в результате жизнедеятельности вирусов образуются продукты распада, которые являются мутагенными.

Эндогенные химические мутагены образуются на путях обмена веществ в организме — перекись водорода и липидные перекиси, а также свободные кислородные радикалы.

Мутация не всегда влечет за собой изменения в организме, так как:

Не каждая замена азотистого основания в молекуле ДНК приводит к ошибке при ее редупликации;


Не всякое аминокислотное замещение в молекуле белков приводит к нарушению ее конформации;

! Только 5 % генов функционирует, а остальные находятся в репрессированном состоянии и не транскрибируются.

Патогенез наследственных болезней

В результате мутаций образуется аномальный ген с измененным кодом.

!! Реализация действия аномального гена — завершающее звено патогенеза наследственных болезней.

!  Различают три основных пути реализации действия аномального гена, образовавшегося вследствие мутаций.

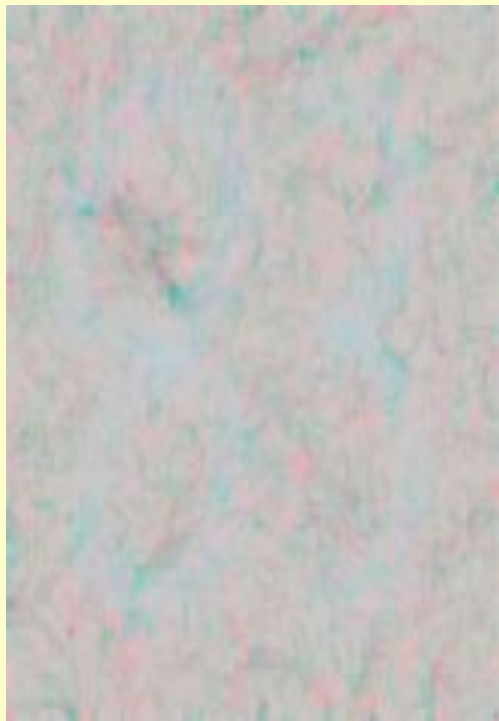
Реализация действия аномального гена

Первый путь: аномальный ген,
утративший код синтеза структурного
или функционально важного белка
▶ прекращение синтеза информационной
РНК ▶ прекращение синтеза белка ▶
нарушение жизнедеятельности ▶
наследственная болезнь.

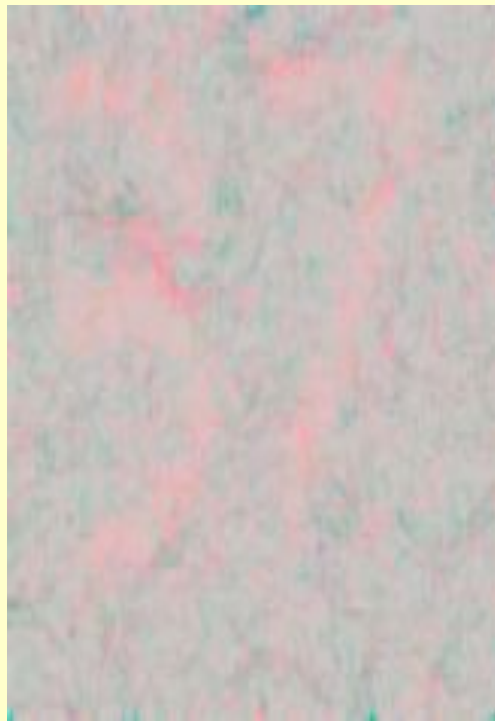
Болезни, возникающие по первому патогенетическому варианту

- **гипоальбуминемия** — ↓ количества альбуминов в крови, что предрасполагает к пастозности, наследуется как аутосомно-рецессивный признак;
- **гипофибриногенемия** — ↓ количества фибриногена в крови, что ведет к нарушению свертывания крови и кровоточивости, наследуется по аутосомно-рецессивному типу;
- **а-, гипогаммаглобулинемия** — ↓ количества γ -глобулинов, снижение резистентности к бактериальным инфекциям, наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой и др.

- Цветовая слепота – неспособность различать красный и зелёный цвет (дальтонизм), красный и синий или синий и зелёный.
- Мутация в генах , кодирующих фоторецепторы, вызывают нарушение восприятия цвета.
- В настоящее время дальтонизм неизлечим.
- Однако разработана технология лечения дальтонизма за счет внедрения в клетки сетчатки недостающих генов **с помощью методов генной инженерии с использованием в качестве вектора вирусных частиц.**
- В 2009г. в Nature появилась публикация об успешном испытании этой технологии на обезьянах, многие из которых от природы плохо различают цвета.



Многие люди с нарушением цветовосприятия не увидят на этом изображении число **83**



Люди с протанопией не увидят числа **37**



Люди с дейтеранопией не увидят числа **49**, причем цифру **9** могут не увидеть даже люди с нормальным зрением



Люди с тританопией не увидят числа **56**

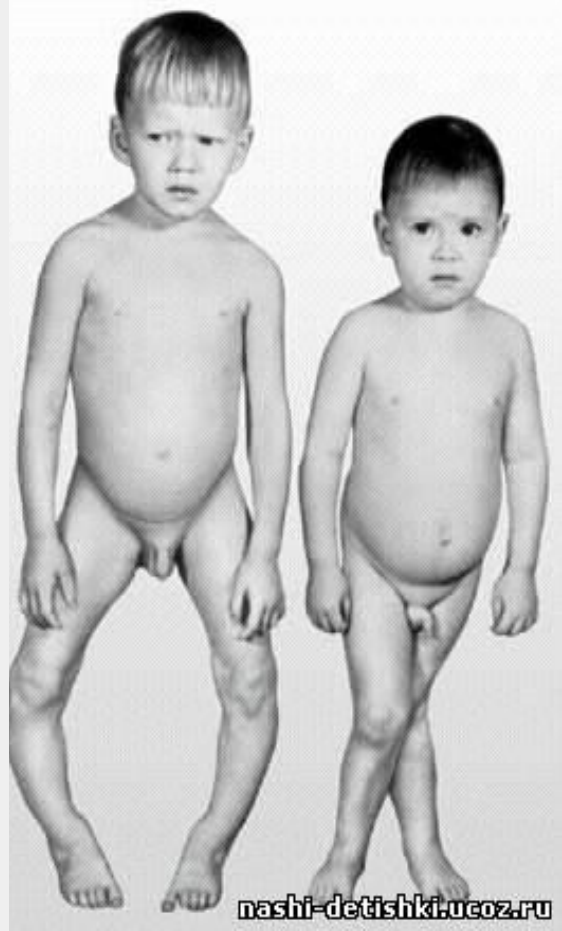
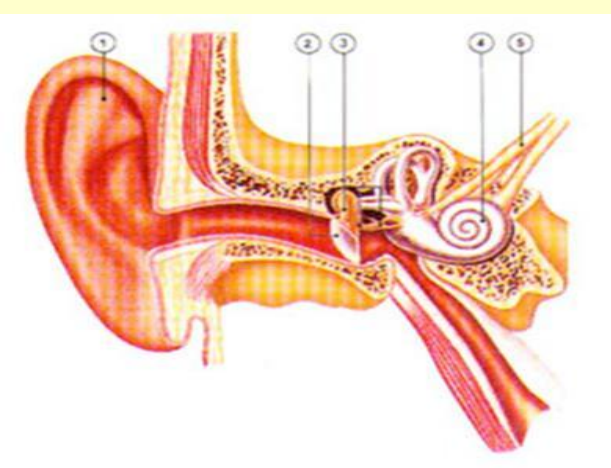
- Гемофилия появляется из-за изменения одного гена в хромосоме X. Различают три типа гемофилии (А, В, С).
- Гемофилия А (рецессивная мутация в X-хромосоме) вызвана генетическим дефектом, отсутствием в крови необходимого белка — так называемого фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80-85 % больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5-20 %.
- Гемофилия В вызвана дефектным фактором крови IX (рецессивная мутация в X-хромосоме). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.
- Гемофилия С вызвана дефектным фактором крови XI (аутосомная рецессивная мутация), известна в основном у евреев-ашкеназов. В настоящее время гемофилия С исключена из классификации, т.к. ее клинические проявления значительно отличаются от А и В.

- **Гемофилия- связанное с нарушением коагуляции (процессом свёртывания крови).**
- **При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства.**
- **При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме.**
- **Больные с тяжёлой формой гемофилии подвергаются инвалидизации вследствие частых кровоизлияний в суставы (гемартрозы) и мышечные ткани (гематомы).**
- **Гемофилия относится к геморрагическим диатезам, обусловленным нарушением плазменного звена гемостаза (коагулопатия).**

болезнь на сегодняшний день неизлечима

Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же выступают как носительницы гемофилии, которые сами ей обычно не болеют, но могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц.

- **Рахит**- дефект доминантного аллеля, вызывающий снижение содержания фосфора в крови.
- **Сахарный диабет** – мутации генов, обеспечивающих нормальный углеводный обмен.
- **Короткопалость-Брахидактилия** - аномалия развития по типу укорочения пальцев.
- **Шестипалость-Полидактилия** - анатомическое отклонение, характеризующееся большим, чем в норме, количеством пальцев на руках или ногах у человека.
- **Карликовость-Гипофизарный нанизм** - это задержка роста и физического развития, вызванная недостаточным количеством соматотропного гормона (СТГ, гормон роста) в организме.
- **Глухота** - полное отсутствие слуха или такое его понижение, при котором невозможно разборчивое восприятие речи. Это потеря или резкое снижение слуха, при котором невозможно самостоятельное овладение устной речью.



Реализация действия аномального гена

Второй путь: аномальный ген,
утративший код нормальной программы
синтеза фермента ► прекращение
синтеза информационной
РНК ► прекращение синтеза фермента ►
нарушение жизнедеятельности ►
наследственная болезнь.

Болезни, возникающие по второму патогенетическому пути

- **Фенилкетонурия** – наиболее частая форма возникает в результате мутации структурного гена, кодирующего биосинтез *фенилаланингидроксилазы*. Фермент отсутствует в печени, что блокирует превращение фенилаланина в тирозин. Концентрация фенилаланина в крови после рождения резко повышается. *Высокая концентрация фенилаланина обуславливает токсическое поражение мозга, поскольку ингибируется транспорт аминокислот в нейроны* ► ► развивается идиотия.

- **Фенилкетонурия** – связано с дефектом рецессивного гена, который кодирует фермент переработки этой аминокислоты в тирозин. Проявляется в виде нарушения умственного развития, дефектом нервной системы у новорожденных.
- Это заболевание успешно лечится специально подобранной диетой с низким содержанием фенилаланина.
- Открытие фенилкетонурии связывают с именем норвежского врача Ивара Асбьёрна Фёлинга, описавшего в 1934 году гиперфенилаланинемию, ассоциированную с задержкой умственного развития.



- **Альбинизм.** Причина → недостаток фермента тирозиназы в меланоцитах — клетках, синтезирующих пигмент меланин. При отсутствии меланина кожа приобретает молочно-белый цвет с белесым оволосением, наблюдается светобоязнь, снижение остроты зрения.
- **Альбинизм- нарушение аминокислотного метаболизма.** Врождённое отсутствие пигмента кожи, волос, радужной и пигментной оболочек глаза.
- Они имеют повышенную чувствительность к солнечному свету, который вызывает у них воспалительные заболевания кожи.

ЛЕЧЕНИЕ

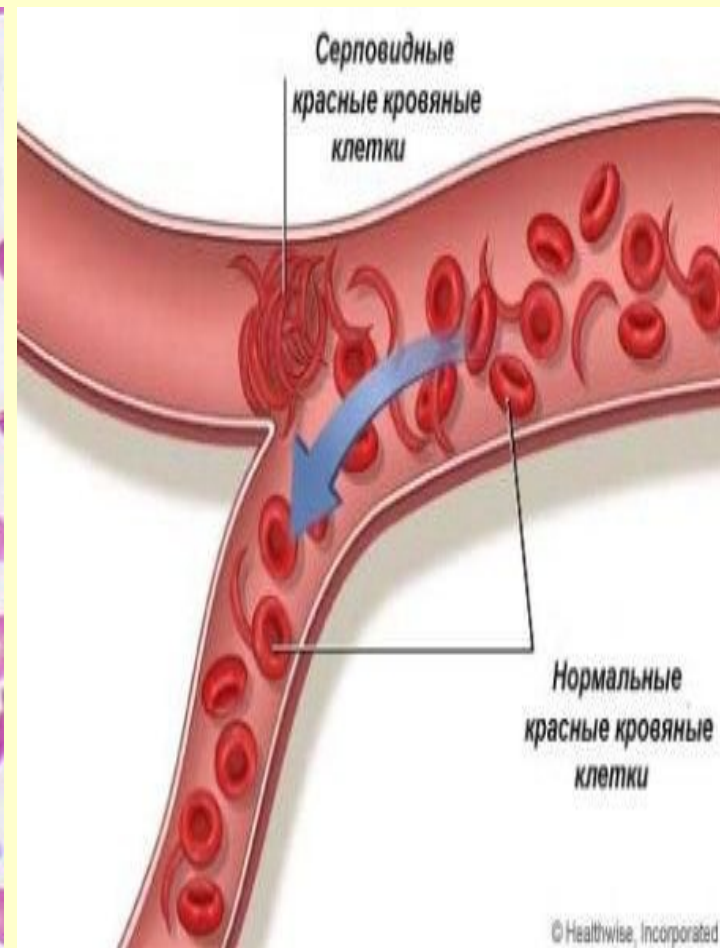
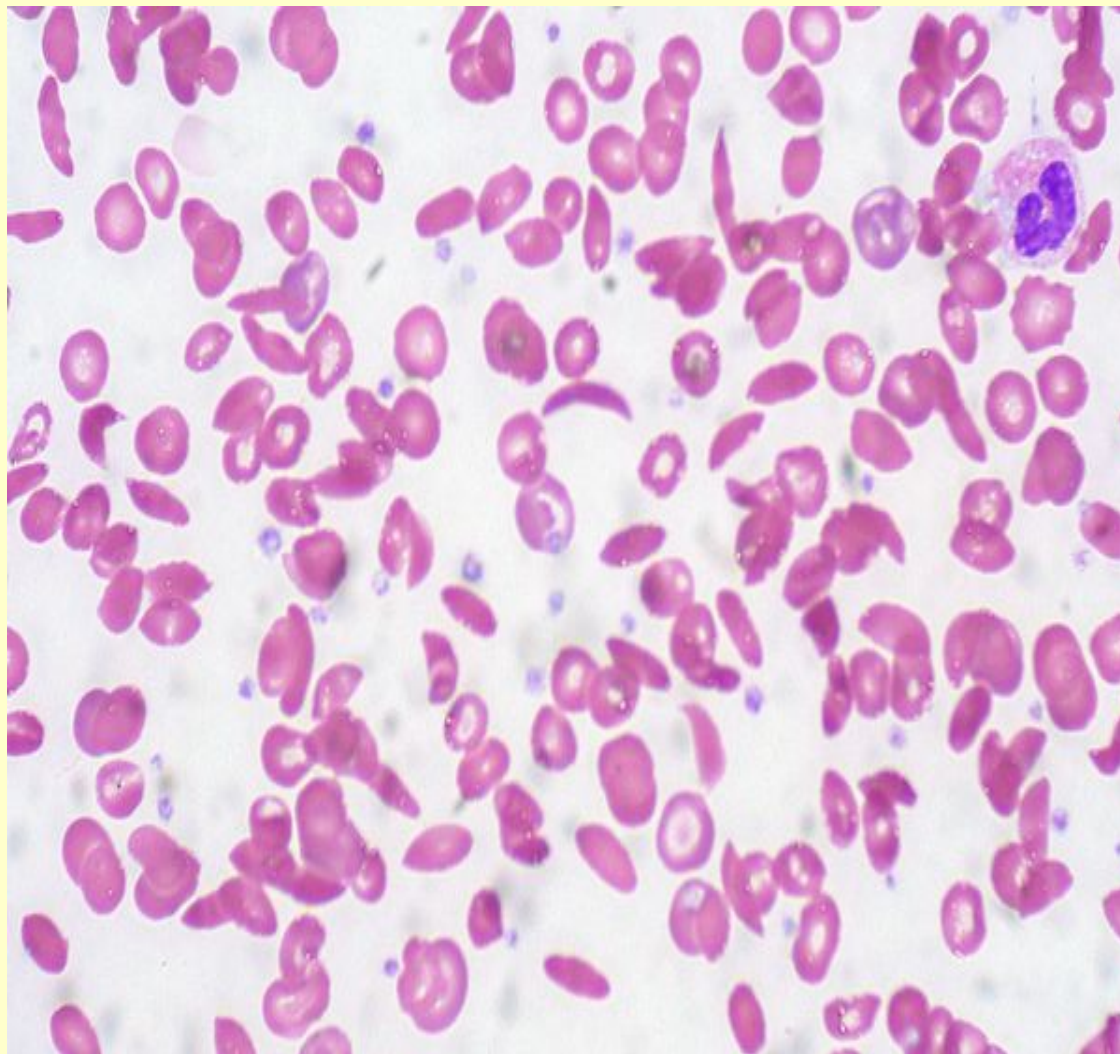
БЕЗУСПЕШНО!



Реализация действия аномального гена

- **Третий путь** ⇒ аномальный ген с патологическим кодом ► синтез патологической информационной РНК ► синтез патологического белка ► нарушение жизнедеятельности ► наследственная болезнь.
- **Серповидно-клеточная анемия** ➔ синтез патологического S-гемоглобина, отличающегося от нормального Hb тем, что в 6-м положении β -полипептидной цепи Hb вместо глутаминовой кислоты находится валин ➔ молекулы S-гемоглобина становятся электронейтральными и легко образуют комплексы, особенно при нехватке кислорода; эти комплексы (тактоиды) деформируют эритроциты, которые вследствие этого приобретают серповидную форму и легко подвергаются гемолизу.

Нормальные и деформированные эритроциты в крови человека



Муковисцидоз

- Кистозный фиброз является одним из самых распространенных моногенных заболеваний в Европе (1 на 2500 новорожденных).
Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Муковисцидоз - это системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта

- Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы.
- Если оба родителя гетерозиготны, то риск рождения больного муковисцидозом ребенка составляет 25 %. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.
- Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название трансмембранный регулятор муковисцидоза (МВТР).
- Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания.

- **Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают.**
- **Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза.**
- **Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена.**
- **Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который обладает антицилиарной активностью — он нарушает работу ресничек эпителия.**

- Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остается серьёзным.
- Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше.
- Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз.
- В настоящее время возможна диагностика данного заболевания на ранних сроках беременности, поэтому большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.



Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection



A Organs affected by cystic fibrosis

Sinuses: sinusitis (infection)

Lungs: thick, sticky mucus buildup, bacterial infection, and widened airways

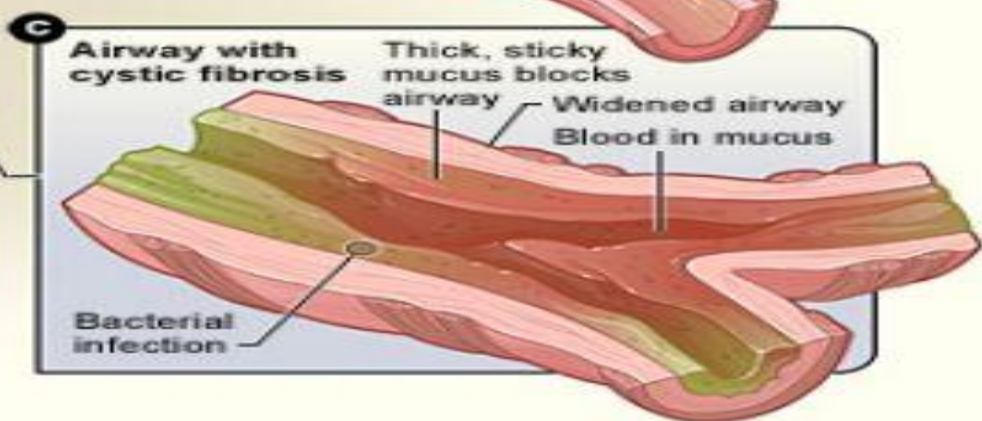
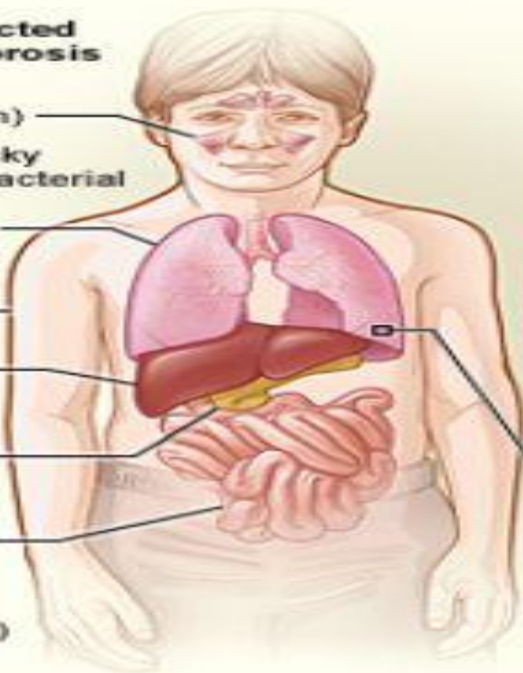
Skin: sweat glands produce salty sweat.

Liver: blocked biliary ducts

Pancreas: blocked pancreatic ducts

Intestines: cannot fully absorb nutrients

Reproductive organs: (male and female) complications



Хромосомные болезни

- Являются особым видом наследственной патологии, связанной с повреждением их структуры (хромосомными мутациями) или нарушением их количества (геномные мутации).
- *!! Структурные аномалии хромосом встречаются реже и обычно приводят к более тяжелым (большинство смертельны), по сравнению с количественными изменениями хромосом, последствиям.*
- Мутации в гамет приводят к развитию **ПОЛНЫХ форм** хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.
- Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию **МОЗАИЦИЗМА**: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть — аномальный.

Особенности течения и проявления хромосомных болезней

- **Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения:** черепно-лицевые дисморфии, врожденные пороки развития внутренних органов, замедление роста и развития, задержка психического развития. При хромосомных болезнях наблюдается от 30 до 80 различных отклонений от нормы, касающихся физического и психического развития.
- Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что **мозаичные формы протекают легче**, что объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генный дисбаланс абберантных форм.
- **Аутосомные болезни протекают тяжелее**, чем аномалии по половым хромосомам. Это связано с различной генотипической активностью хромосом: Y-хромосома несет мало генов, а одна из X-хромосом у женщин находится в неактивном состоянии.

Проявления одних и тех же форм хромосомных болезней сильно варьируют: от летального эффекта до незначительных отклонений.

- **Синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме) —** одна из форм геномной патологии, при которой чаще всего кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями.
- **Существует ещё две формы данного синдрома:** транслокация хромосомы 21 на другие хромосомы (чаще на 15, реже на 14, ещё реже на 21, 22 и Y-хромосому) — 4 % случаев, и мозаичный вариант синдрома — 5 %.
- **Синдром получил название в честь английского врача Джона Дауна (John Down), впервые описавшего его в 1866 году. Связь между происхождением врождённого синдрома и изменением количества хромосом была выявлена только в 1959 году французским генетиком Жеромом Леженом.**

Болезнь Дауна

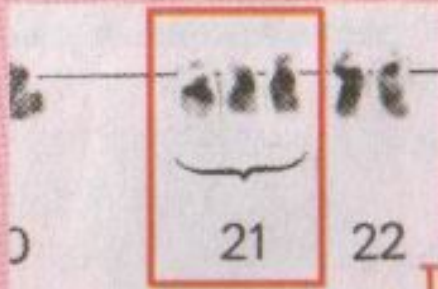
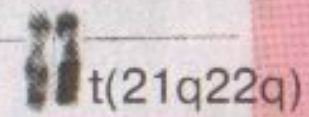
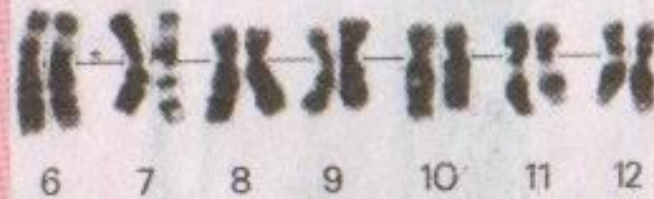
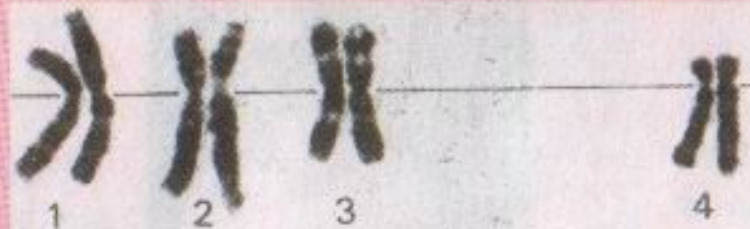


Больная 14 лет

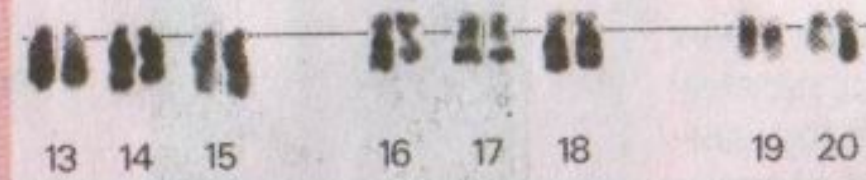
Болезнь Дауна — хромосомная форма патологии; встречается с частотой 1:700—1:800



Больной 9 лет



Трисомный вариант (~95% всех больных)



Транслокационный вариант (~4%)

Мозаичный вариант (~1%) = нормальное количество клеток/трисомные клетки (чем меньше это соотношение, тем более выражен синдром Дауна)

Основные проявления синдрома Дауна



Короткие пальцы, искривленный мизинец при болезни Дауна

Отставание в физическом развитии, низкий рост

Отставание в психическом развитии, слабоумие

«Диагноз на лице»:

- небольшая голова со скошенным затылком
- косые глазные щели
- эпикант
- маленькие деформированные уши
- полуоткрытый рот с выступающей нижней челюстью



Поперечная «обезьянья») складка

Склонность к инфекционным и опухолевым заболеваниям

Разнообразные пороки развития

- пороки сердца (часто!)
- дефекты желудочно-кишечного тракта
- пороки развития почек и мочевых путей

Возраст роженицы (лет):



Риск синдрома Дауна у ребенка:

до 20
25—29
35—39
40—44
45 и >

NB! Примерно 20% случаев синдрома Дауна связано со старением сперматозоидов отца больного

1/2325
1/1204
1/285
1/100
1/45

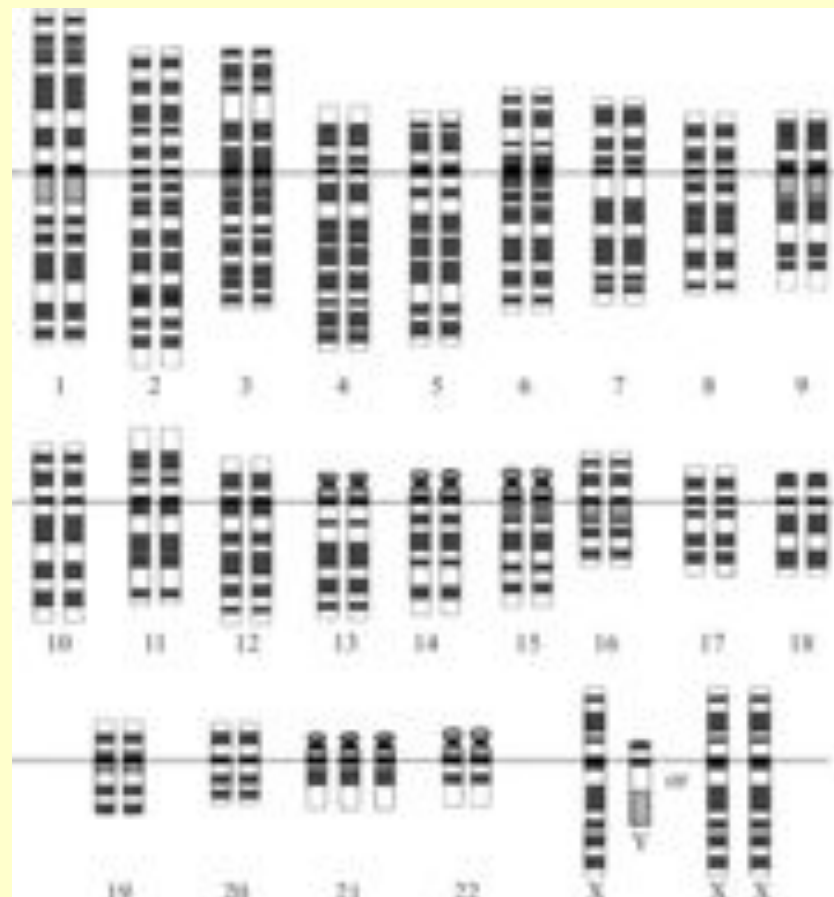
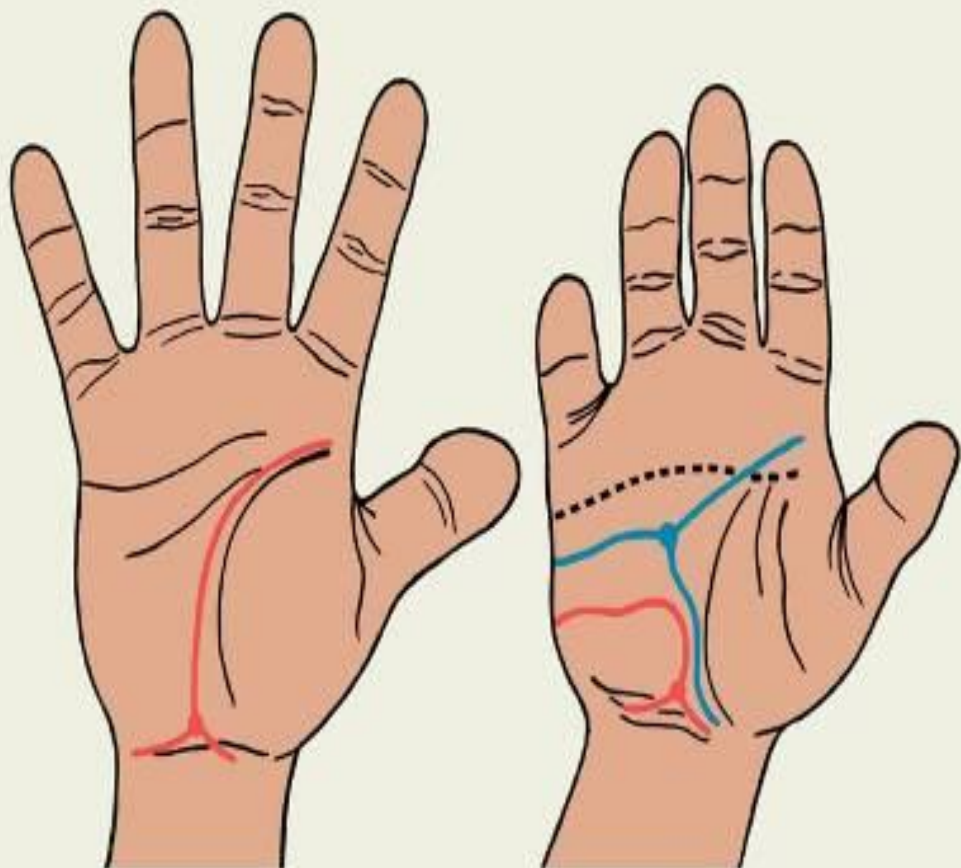


Эпикантус (от эпи- + греч. kanthos — угол глазной щели) — вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели

(фото по R. Witkowski, O. Procop, E. Ulrich)

- На ладони часто обнаруживают поперечную складку

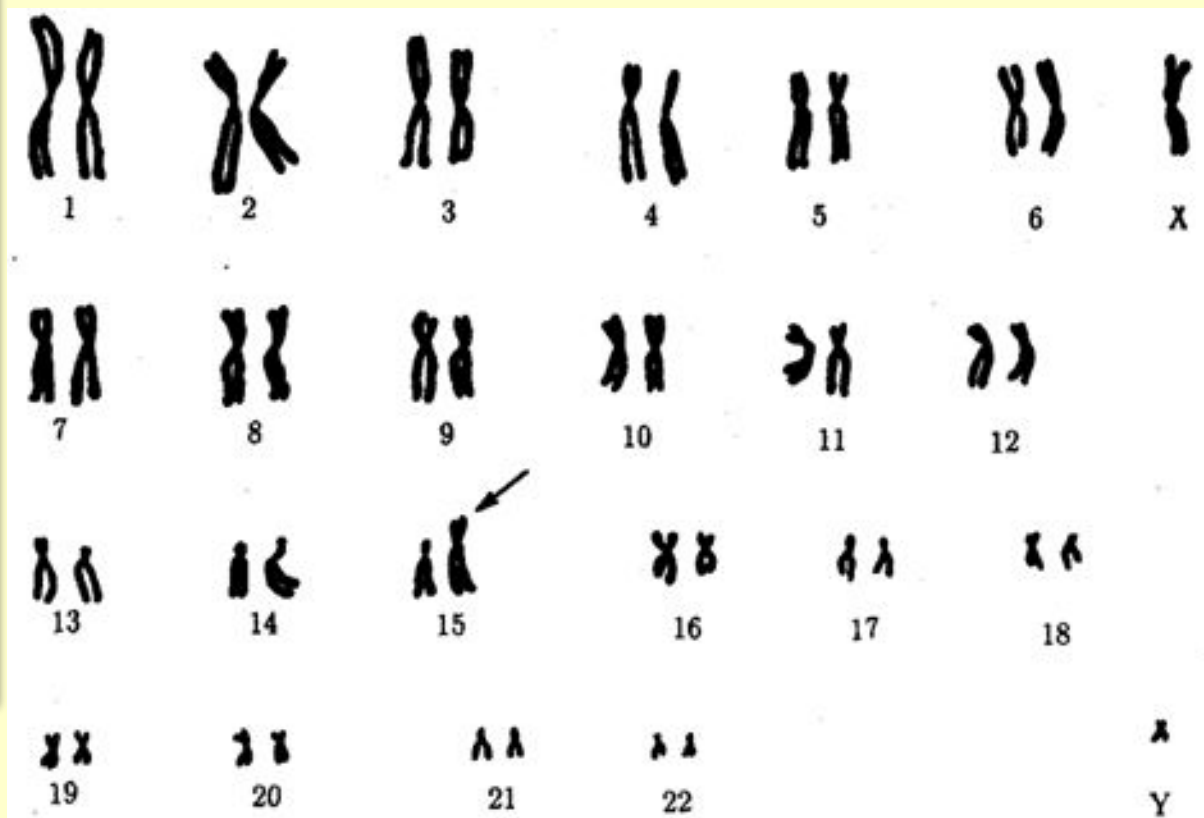
Болезнь Дауна



Кариотип больного



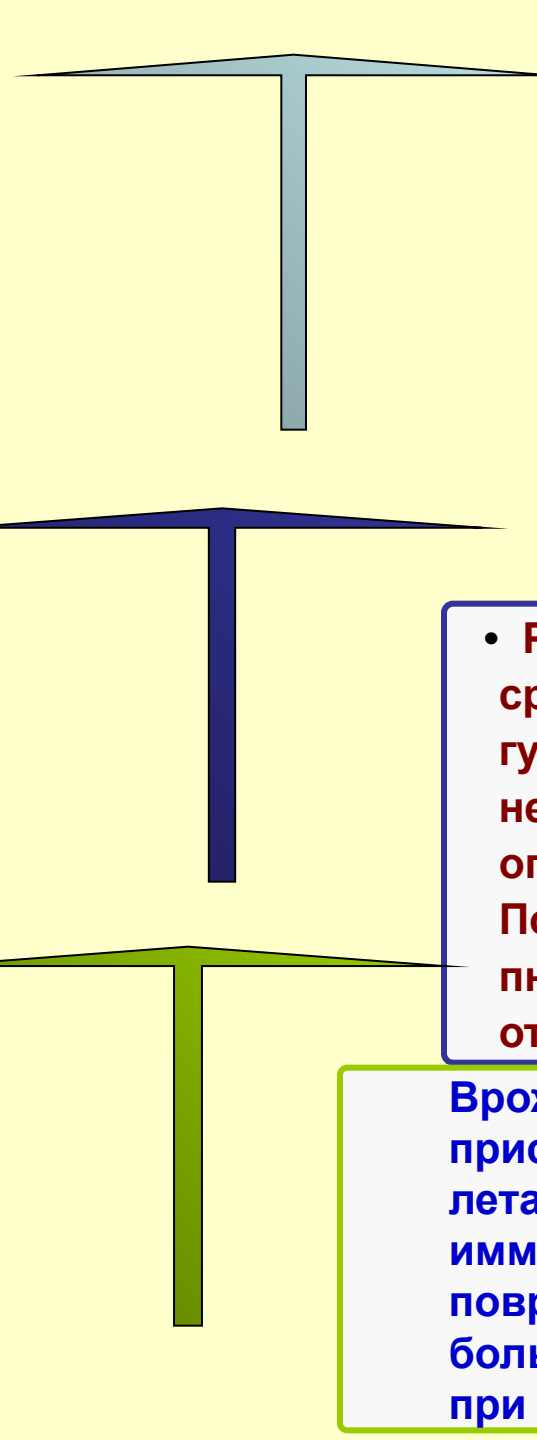
Женщина с синдромом Дауна в возрасте 38 лет



Кариотип при транслокационном синдроме Дауна
(одна 21-я хромосома присоединена к 15-й хромосоме — указано
стрелкой)

Наиболее частые внешние признаки синдрома Дауна

Порок или признак	Частота, % общего числа больных
Мозговой череп и лицо	98,3
Брахицефалия	81,1
Монголоидный разрез глазных щелей	79,8
Эпикант	51,4
Плоская спинка носа	65,9
Узкое нёбо	58,8
Большой высунутый язык	
Деформированные ушные раковины	43,2
Костно-мышечная система, конечности	100,0
Низкий рост	100,0
Деформация грудной клетки	26,9
Короткие и широкие кисти	64,4
Клинодактилия мизинца	56,3
Укороченная средняя фаланга V пальца кисти с одной сгибательной складкой	9
Четырехпальцевая складка на ладони	40,0
Сандалевидная щель (необычно широкое расстояние между I и II пальцем стопы)	
Глаза	72,1
Пятна Брашфилда (белесоватые пятна на радужной оболочке)	68,4
Помутнение хрусталика	32,2
Косоглазие	

- 
- Большое значение для диагностики имеет динамика физического и умственного развития ребёнка. При синдроме Дауна и то и другое задерживается. Рост взрослых больных на 20 см ниже среднего. Задержка в умственном развитии достигает имбецильности, если не применяются специальные методы обучения. Дети с синдромом Дауна ласковые, внимательные, послушные, терпеливые при обучении. Коэффициент умственного развития (IQ) у разных детей широко варьирует (от 25 до 75).

- Реакция детей с синдромом Дауна на факторы окружающей среды часто патологическая в связи со слабым клеточным и гуморальным иммунитетом, снижением репарации ДНК, недостаточной выработкой пищеварительных ферментов, ограниченными компенсаторными возможностями всех систем. По этой причине дети с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела, выражен авитаминоз.

Врождённые пороки внутренних органов, сниженная приспособленность детей с синдромом Дауна часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет. Следствием изменённого иммунитета и недостаточности репарационных систем (для повреждённой ДНК) являются лейкозы, часто встречающиеся у больных с синдромом Дауна. Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна 36 лет.

Диагностика:

- В периоде внутриутробного развития синдрома Дауна может быть выявлен при проведении биохимического скрининга беременных во II-м триместре по резкому снижению в сыворотке крови уровня хорионического гонадотропина, что является косвенным признаком наличия синдрома Дауна у плода. В этом случае беременная женщина должна быть направлена на ультразвуковое сканирование 2-го уровня, так как при данной патологии почти в 100% наблюдений выявляются УЗИ-маркеры хромосомных синдромов. Для подтверждения диагноза синдрома Дауна и дальнейшего медико-генетического прогнозирования состояния здоровья будущего потомства родителей показано пренатальное кариотипирование плода.
- Дифференциальная диагностика проводится с врождённым гипотиреозом, другими формами хромосомных аномалий. Цитогенетическое исследование у детей показано и при подозрении на синдром Дауна, и при клинически установленном диагнозе, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей и их родственников.
- **Лечение.** Предпринимались попытки лечить детей с синдромом Дауна гормонами щитовидной железы и гипофиза, однако эти методы находятся пока на стадии разработки. Как и другие умственно отсталые дети их уровня, больные с синдромом Дауна поддаются обучению бытовым навыкам, координации движений, речи и другим простым функциям, необходимым в повседневной жизни.

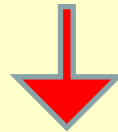
- Изучение генетики тяжелой умственной отсталости показало значительную гетерогенность этой группы заболеваний.
- В последнее время внимание генетиков привлечено к изучению X-сцепленной умственной отсталости (**синдром ломкой, или фрагильной X-хромосомы, синдром Мартина - Белла**).
- Название синдрома объясняется особой формой строения X-хромосомы, которая имеет хорошо заметную перетяжку на конце длинного плеча.



Рис. 12.9
Синдром ломкой (фрагильной) хромосомы X (синдром Мартина-Белла)
А - Ломкая X-хромосома мужчины (слева) и женщины (справа)
Б - Лицо подростка с синдромом Мартина-Белла.

- После выявления этой наследственной формы умственной отсталости стала понятной большая частота встречаемости интеллектуального недоразвития у мальчиков.
- Это рецессивное заболевание передается с X-хромосомой через мать, поскольку мальчики получают свою единственную X-хромосому от матери. У мальчиков, в отличие от девочек, только одна X-хромосома, поэтому рецессивные X-сцепленные заболевания у них наблюдаются гораздо чаще.
- Оказалось, что синдром ломкой X-хромосомы является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, сопоставимым по частоте с болезнью Дауна (примерно 1 на 2000 мужчин).
- Кроме ломкой X-хромосомы для больных характерны некоторые морфологические признаки, которые не всегда отчетливо проявляются (высокий выпуклый лоб, крупные уши и челюсти, крупные кисти рук, увеличенные яички).
- Умственное развитие колеблется между значениями IQ от 30 до 65 (иногда в границах нормы).

- Речь изобилует повторами, часто встречается своеобразное заикание.
- Для детей характерна двигательная расторможенность и некоторые симптомы аутизма (ребенок избегает глазного контакта, производит стереотипные движения руками, испытывает страхи).
- Даже при легкой степени интеллектуальной недостаточности дети с трудом овладевают навыками счета и письма. Дети с ломкой X-хромосомой имеют своеобразную электроэнцефалограмму.
- В связи с тем, что симптомы заболевания разнообразны, часто ставится ошибочный диагноз (шизофрения, ранний детский аутизм, эпилепсия, синдром дефицита внимания и гиперактивности).



- *В результате дети не получают соответствующего лечения, а семья остается в неведении относительно истинных причин нарушения развития.*

Аномалии соматических хромосом

Трисомия по 18-й паре — синдром Эдвардса (частота 1:7000). Дети рождаются слабыми, имеют скошенный подбородок, очень маленький рот, низко посаженные уши. Имеются диспропорции в строении скелета — длинные пальцы, указательный палец прикрывает 3-й и 4-й. Дети рано погибают, так как имеют различные пороки внутренних органов (2/3 детей с синдромом Эдвардса умирают в первые 6 месяцев жизни).

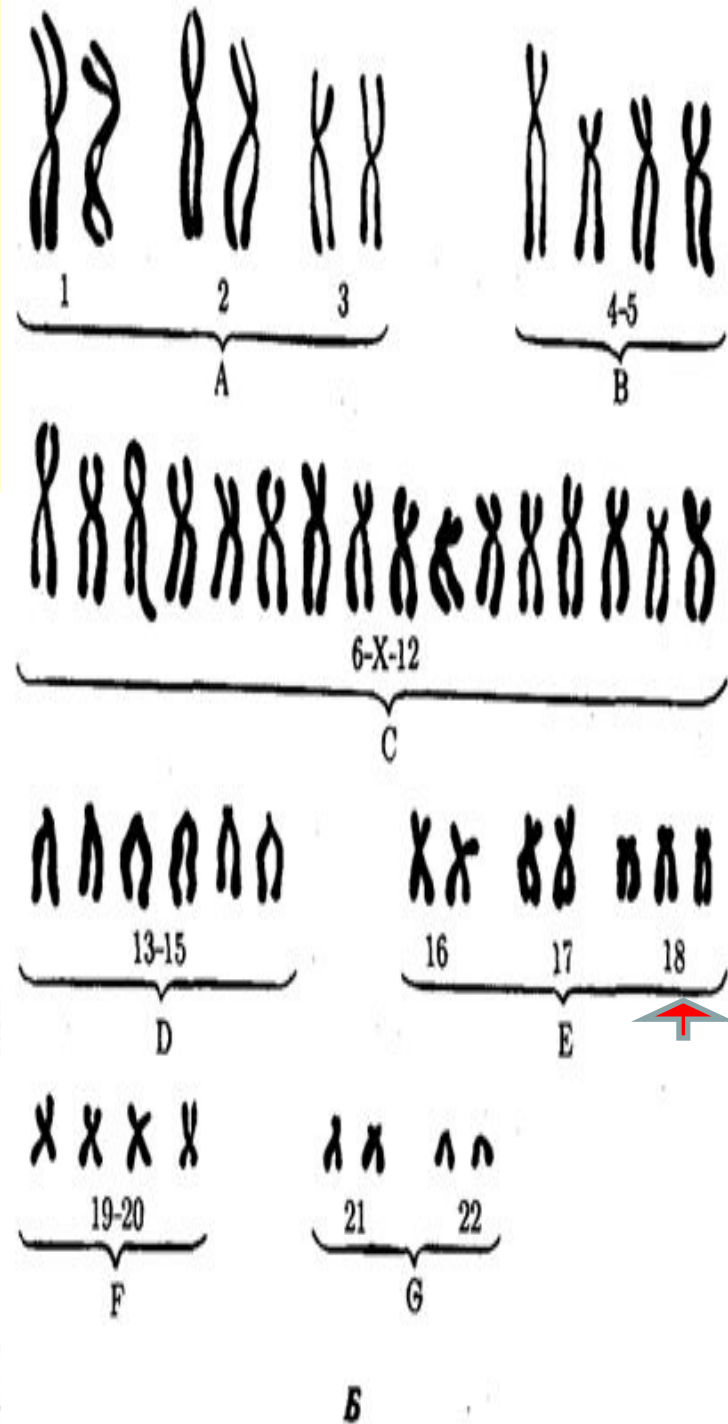
Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18)

- характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы. (трисомия 18; 47, XX(XY)+18)
- МКБ-10:
- Q91.0 Трисомия 18, мейотическое нерасхождение
- Q91.1 Трисомия 18, мозаицизм (митотическое нерасхождение)
- Q91.2 Трисомия 18, транслокация
- Q91.3 Синдром Эдвардса неуточненный

Вариации

Кроме трисомии 18, присутствующей во всех клетках организма, а также мозаичной трисомии 18, возможна и частичная трисомия. При этом часть хромосомы 18 присоединяется к другой хромосоме. Такой эффект называется **транслокация**, и он может произойти как при созревании гамет, так и после оплодотворения в клетках зародыша. В клетках организма при этом оказываются две гомологичные хромосомы 18 и, дополнительно, часть хромосомы 18, прикрепленная к другой хромосоме. У людей, страдающих частичной трисомией 18, аномалии проявляются слабее, нежели при типичном синдроме Эдвардса.

Синдром трисомии 18 (синдром Эдвардса). А — внешний вид больного; Б — кариотип больного при трисомии в группе E:
I — черепно-лицевые аномалии, II — характерное расположение пальцев на кистях больного



Прогноз: Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60 % детей умирают в возрасте до 3 мес, до года доживает лишь 5-10 %.

Основной причиной смерти служат остановка дыхания и нарушения работы сердца.

Оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

Диагностика: В периоде внутриутробного развития синдрома Эдвардса может быть выявлен при проведении биохимического скрининга беременных во II-м триместре по резкому снижению в сыворотке крови уровня хорионического гонадотропина, что является косвенным признаком наличия синдрома Эдвардса у плода. В этом случае беременная женщина должна быть направлена на ультразвуковое сканирование 2-го уровня, так как при данной патологии почти в 100% наблюдений выявляются УЗИ-маркеры хромосомных синдромов.

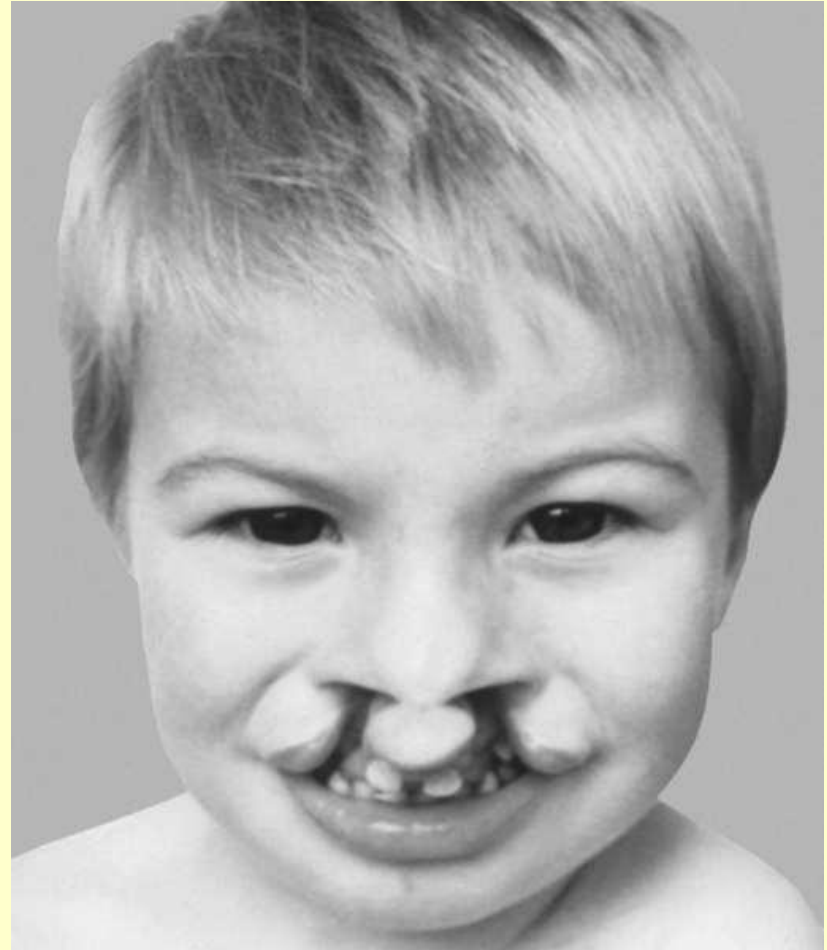


Для подтверждения диагноза синдрома Эдвардса и дальнейшего медико-генетического прогнозирования состояния здоровья будущего потомства родителей показано пренатальное кариотипирование плода.


Для своевременной диагностики заболевания применяется цитогенетическое исследование.

Дифференциальная диагностика проводится с врождённым гипотиреозом, другими формами хромосомных аномалий.

Цитогенетическое исследование у детей показано и при подозрении на синдром Дауна, и при клинически установленном диагнозе, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей и их родственников.



Аномалии соматических хромосом

Трисомии по 8,9,13-й паре  **синдром Патау (1:6000)**. Дети очень рано гибнут (96 % больных погибают до 1,5 лет). Характерна микроцефалия, дефекты мягкого и твердого неба, низкие уши, тяжелые изменения со стороны внутренних органов, увеличение количества пальцев (паучьи). Со стороны нервной системы — атрофия зрительных нервов и обонятельных долей.

Синдром Патау

- Частота синдрома Патау среди новорождённых равна 1:5000-1:7000.
- Цитогенетические варианты этого синдрома следующие.
- Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 80-85% больных.
- Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в Робертсоновских транслокациях типа D/13 и G/13.

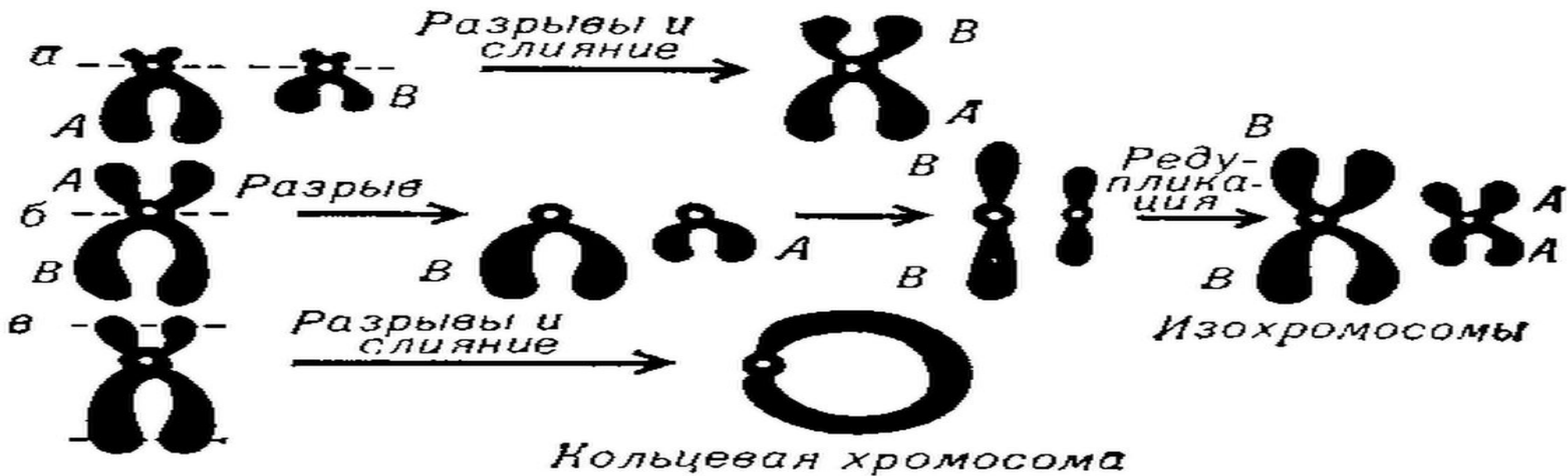
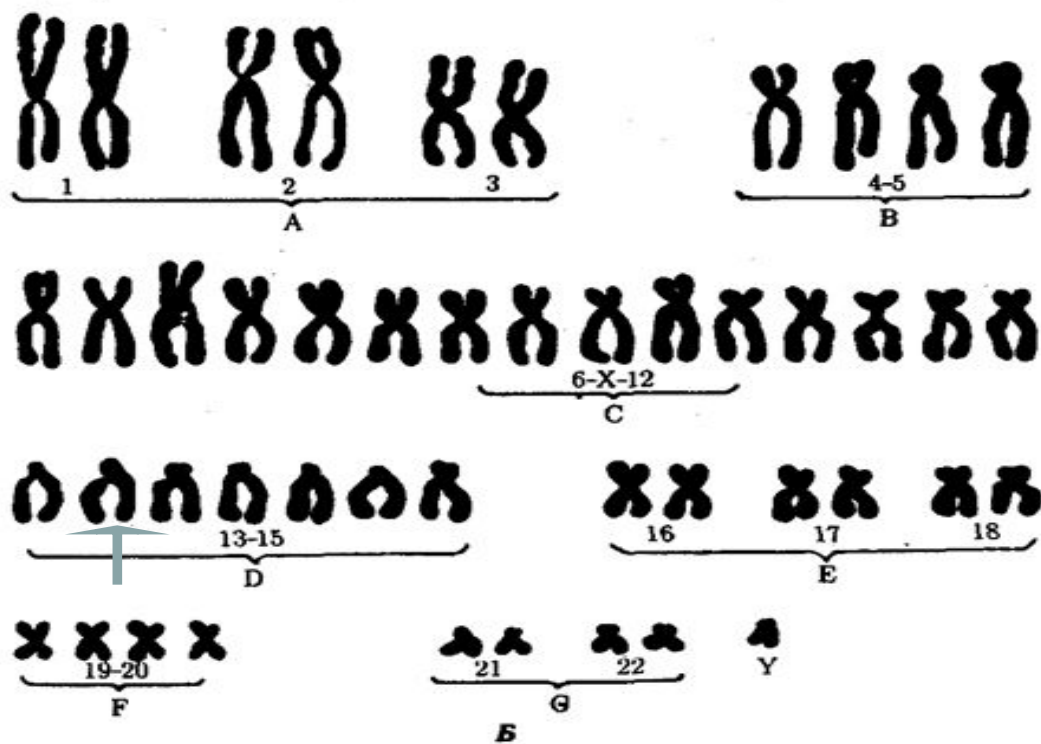


Схема образования робертсоновской транслокации (а), изохромосом (б) и кольцевой хромосомы (в), А и В — плечи хромосом.



Виды внутривнутрихромосомных перестроек: 1 — исходная пара гомологичных хромосом; 2 — потеря участка DEFH хромосомы (делеция); 3 — удвоение участка С в хромосоме (дупликация); 4 — инверсия участка ВСD в хромосоме; 5 — инверсия участка DE в хромосоме.

**Синдром трисомии 13
(синдром Патау).**
А — внешний вид больного;
Б — кариотип больного с
трисомией в группе D:
/ — аномалии лица, // —
двусторонняя
полисиндактилия стоп





- Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25-30% ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок гестации 38,3 нед). Характерное осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.

Множественные пороки развития отчетливо заметны и непосредственно обуславливают малую продолжительность жизни детей с данной патологией.



Несмотря на то, что дети согласно срокам беременности рождаются доношенными или незначительно недоношенными (средний срок беременности – 38 недель), обращает на себя внимание очень низкий вес новорожденных (в среднем на четверть ниже нормы). Их двигательная активность сильно снижена. Темпы физического и психического развития крайне низкие.

Внешние аномалии развития многочисленны и патогномоничны для синдрома Патау.

У ребенка малые размеры черепа, который, к тому же, имеет неправильную форму (башенный череп либо треугольный с вершуккой, обращенной кверху); глазные яблоки уменьшены (иногда и вовсе отсутствуют), глазная щель узкая, лоб скошен.

Обращают на себя внимание низко расположенные и деформированные ушные раковины, запавшая переносица.

Однако наиболее облигатным признаком синдрома Патау является двусторонняя расщелина неба и верхней губы в сочетании с полидактилией обычно только на руках (могут быть варианты полидактилии на руках и ногах одновременно).



Диагностика и своевременное обнаружение синдрома Патау во время беременности во многом облегчилась благодаря скрининговому ультразвуковому исследованию беременных.

Наиболее важный признак, позволяющий заподозрить данную патологию, - многоводие.

Почти у половины женщин с многоводием во время беременности рождаются дети с различными аномалиями развития, в том числе с синдромом Патау.

Клиническая диагностика основывается на данных осмотра новорожденного. Обычно правильный диагноз в этом случае поставить несложно.

В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% - до 1 года).

Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция увеличения продолжительности жизни больных с синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2-3% детей).

Другие синдромы врождённых пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау.

Решающий фактор в диагностике - исследование хромосом.

Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей.

Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей в семье.

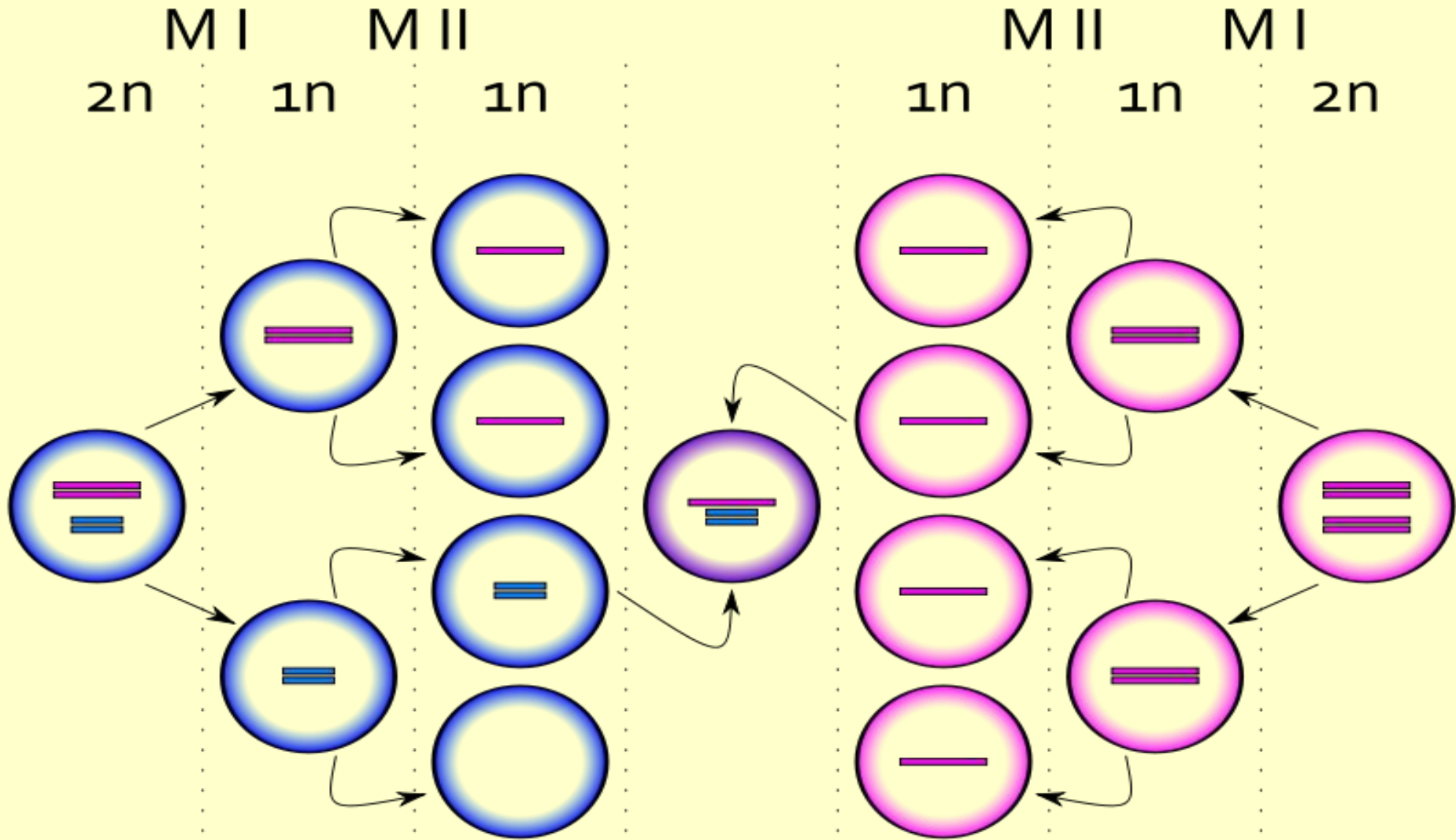
Лечебная помощь детям с синдромом Патау неспецифическая: операции по поводу врождённых пороков развития (по жизненным показаниям), общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней.

Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию.

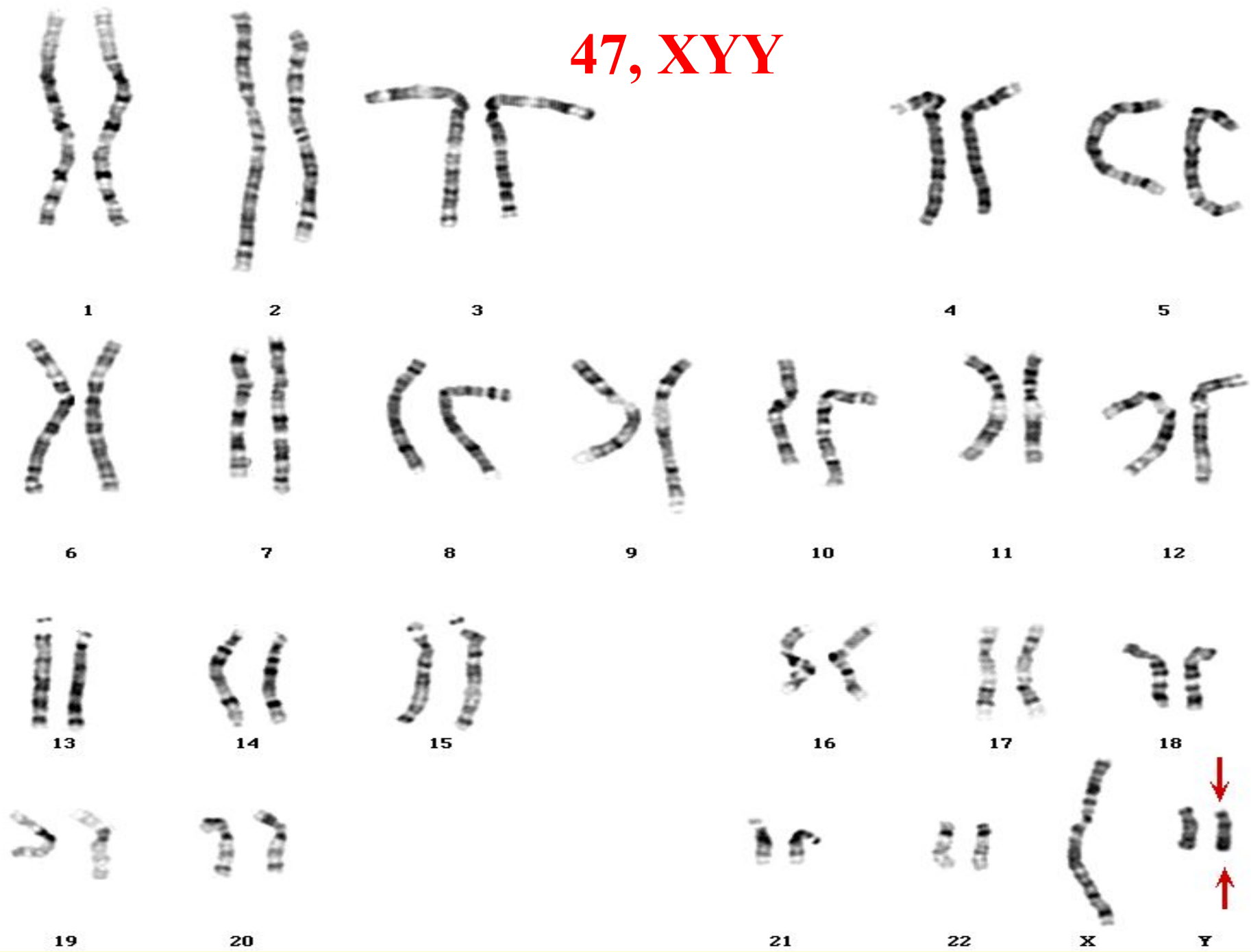
Синдром дубль-У

- Синдром ХУУ характеризуется кариотипом 47, ХУУ. Он впервые описан в 1960 г. Частота синдрома по среднестатистическим данным составляет среди новорожденных около 1:1000. Иногда приводятся значительно более высокие данные— 1:250.
- Наиболее частым признаком является высокий рост, который у взрослых больных составляет в среднем 186 см. Однако этот признак не является абсолютным, так как в литературе имеются описания мужчин с кариотипом 47, ХУУ среднего роста.
- **Симптоматика:** мужчины с нормальным или несколько сниженным интеллектом отличаются высокорослостью, акромегалоидными чертами лица, повышенной агрессивностью, импульсивностью, немотивированными поступками, что часто приводит к социальным конфликтам. Либи́до повышено, потенция нормальная, но часто отмечается бесплодие.
- Среди лиц с этой патологией частые случаи агрессивных психопатов и сексопатов.
- Проводят **дифференциальный диагноз** с синдромом **Клайнфельтера**, конституциональной высокорослостью.
- **Лечение:** направлено на уменьшение агрессивности (психотерапия, седативные препараты, транквилизаторы).

47, XYY



47, XYY



Аномалии, связанные с половыми хромосомами:

Синдром Кляйнфельтера

- Встречается у мужчин. Частота 2 на 1000 новорожденных мальчиков. Кариотип чаще: **XXY**, общее количество хромосом — 47.
- У больных мужчин содержится тельце Бара (половой хроматин). Аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. До полового созревания развитие мальчиков мало чем отличается.

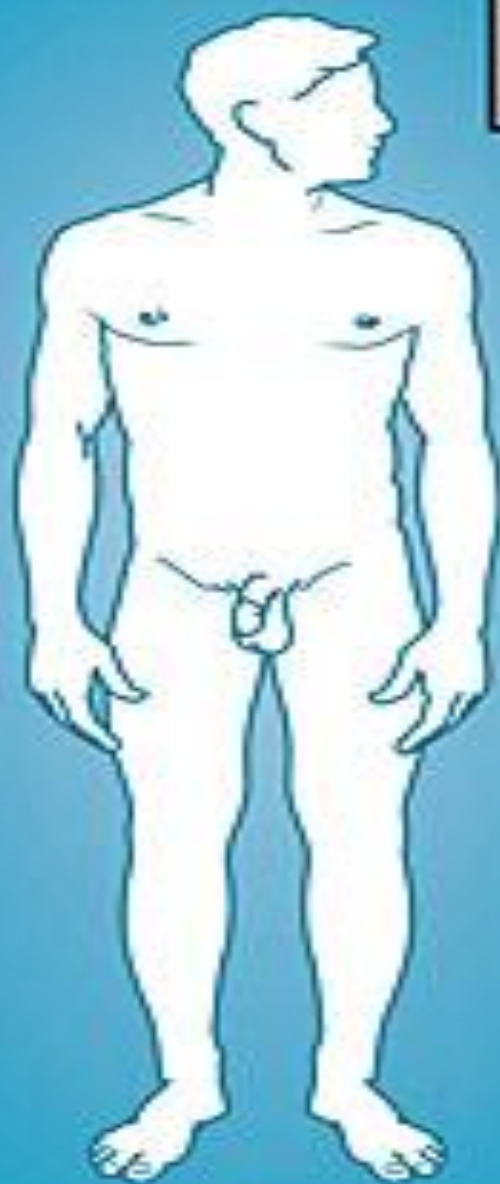
Описаны и другие цитогенетические варианты: **XXYY** (клинически: глубокая дебильность и страшный садизм) и др.

- Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерны высокий рост, длинные конечности и относительно короткое туловище, евнухоидизм, бесплодие, гинекомастия, повышенное выделение женских половых гормонов, склонность к ожирению.
- Лишняя X хромосома обуславливает различные нарушения психики. Больные очень внушаемы, вялы, апатичны, безынициативны, у них часто отмечается умственная отсталость (обычно дебильность).
- Нередко возникают параноидные, галлюцинаторно-параноидные, депрессивные психозы и навязчивые состояния, иногда наблюдаются антисоциальное поведение и алкоголизм.
- *Клиническая картина начинает проявляться у мальчиков в период полового созревания.*
- Диагностировать синдром Клайнфельтера, особенно у взрослых лиц, нетрудно, особенно при кариотипировании лишней X хромосомы. Лечение проводится мужскими половыми гормонами для коррекции вторичных половых признаков.

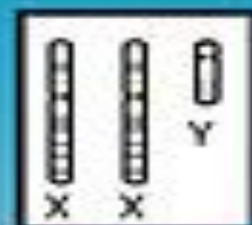
47,XXY
(KLINEFELTER'S SYNDROME)



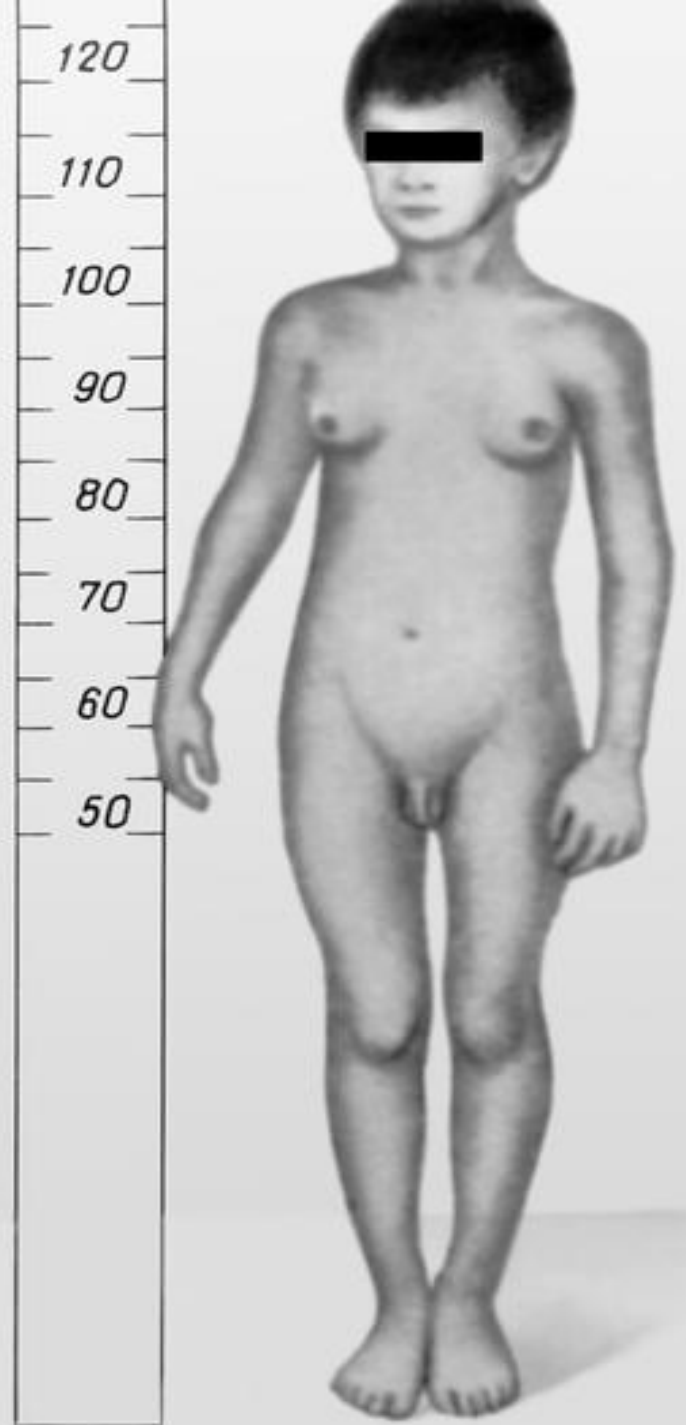
Normal karyotype
(46,XY)

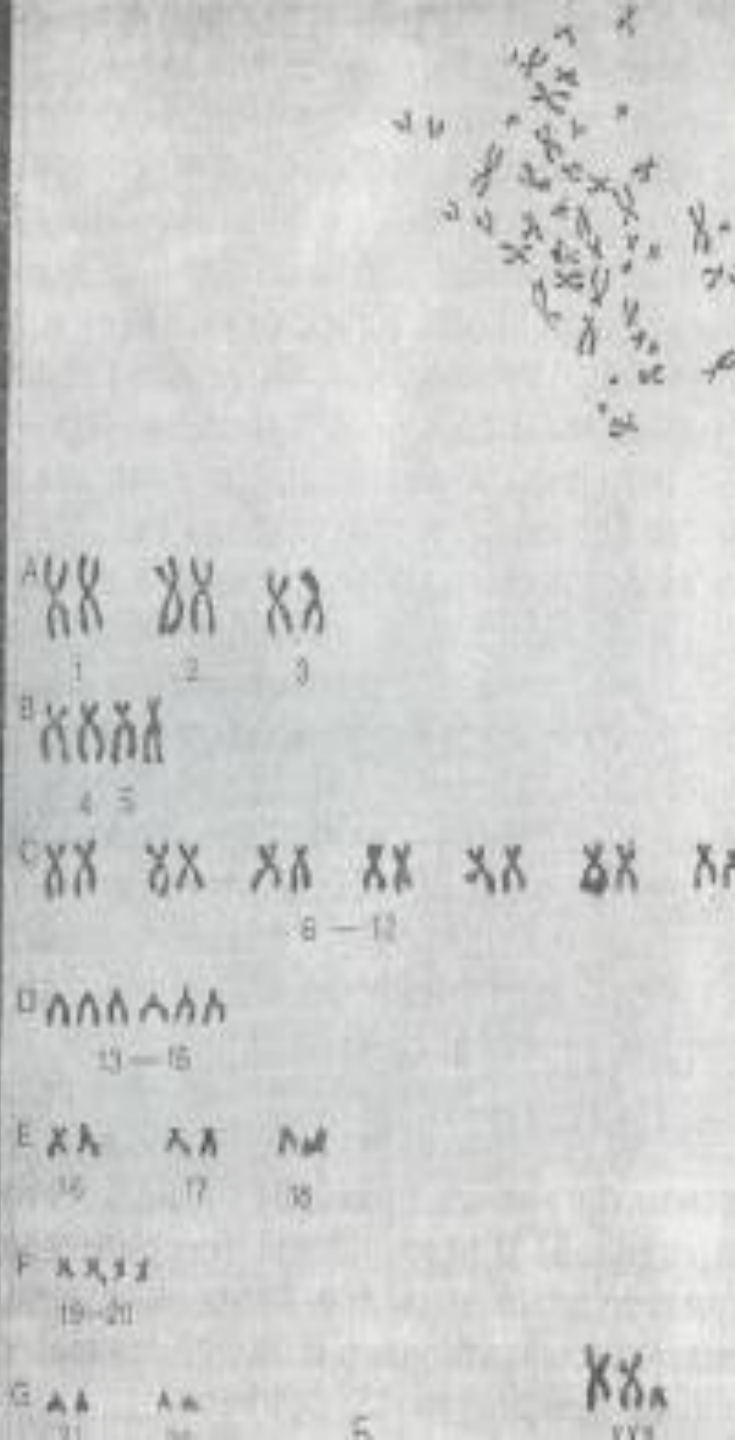


Klinefelter syndrome
(47,XXY)



- Tall stature
- Narrow shoulders
- Gynecomastia
- Small testes
- Infertility



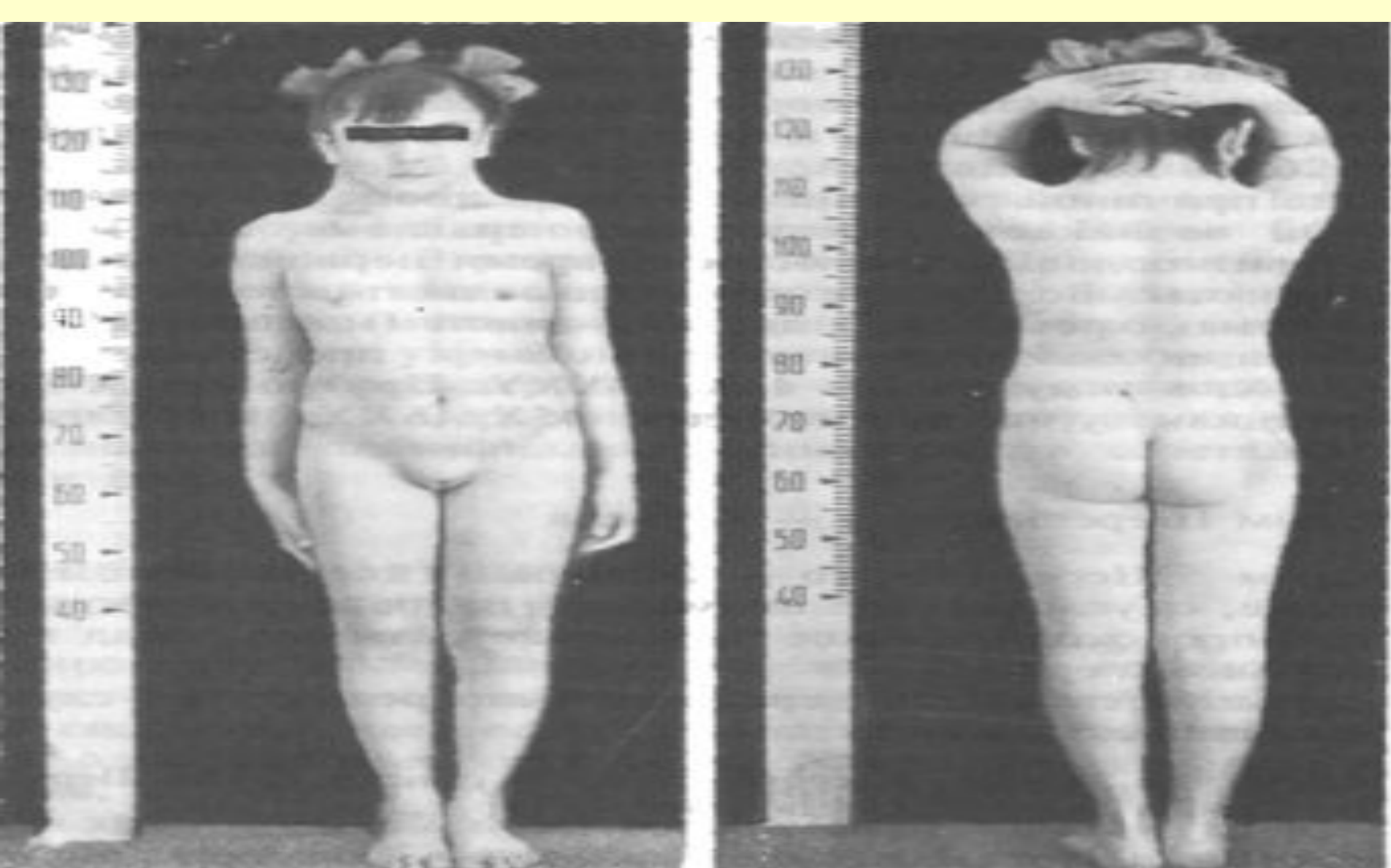


- **Синдром Шерешевского Тернера** - возникает при слиянии патологической женской гаметы, лишенной X-хромосомы, с нормальной мужской гаметой, имеющей X-хромосому, или при слиянии нормальной женской гаметы, содержащей одну X-хромосому, с патологической мужской, лишенной половых хромосом.
- **Кариотип характеризуется наличием одной X-хромосомы вместо двух (XO).**
- **Но могут быть и другие варианты (делеция короткого или длинного плеча Xp-,Xq-).**

- Впервые эта болезнь как наследственная была описана в 1925 г. Н.А. Шерешевским, который считал, что она обусловлена недоразвитием половых желез и передней доли гипофиза и сочетается с врожденными пороками внутреннего развития.
- В 1938 г. Тернер выделил характерную для этого симптомокомплекса триаду СИМПТОМОВ:
 - **половой инфантилизм;**
 - **кожные крыловидные складки на боковых поверхностях шеи (Pterigium coli);**
 - **деформацию локтевых суставов.**

- При синдроме Тернера половые железы обычно представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие элементов гонад.
- Реже встречаются рудименты яичников и элементы яичек, а также рудименты семявыносящего протока.
- Наиболее важны изменения костно-суставной системы — укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия (отсутствие) фаланг пальцев, деформация лучезапястного сустава, остеопороз позвонков.
- Рентгенологически при синдроме Тернера турецкое седло и кости свода черепа обычно не изменены.
- Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья аорты), пороки развития почек.
- Проявляются рецессивные гены дальтонизма и других заболеваний.

- Для течения постнатального периода характерно общее беспокойство новорожденных, нарушение сосательного рефлекса, срыгивания фонтаном, рвота.
- В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического развития и речи, что свидетельствует о патологии эмбриогенеза нервной системы.
- Примерно у 15—20% больных задержка развития наблюдается в пубертатном периоде.



**Рис. 65. Сержка Ильяевская—Терапа у близкой 16 лет с 45 X
хроническим прогрессирующим склерозом роговицы, полученное склерозом
прозрачной, склерозом роговицы склерозом на зрелом зрелом, склероз роговицы
склероз.**



downsyndrome@at.ua

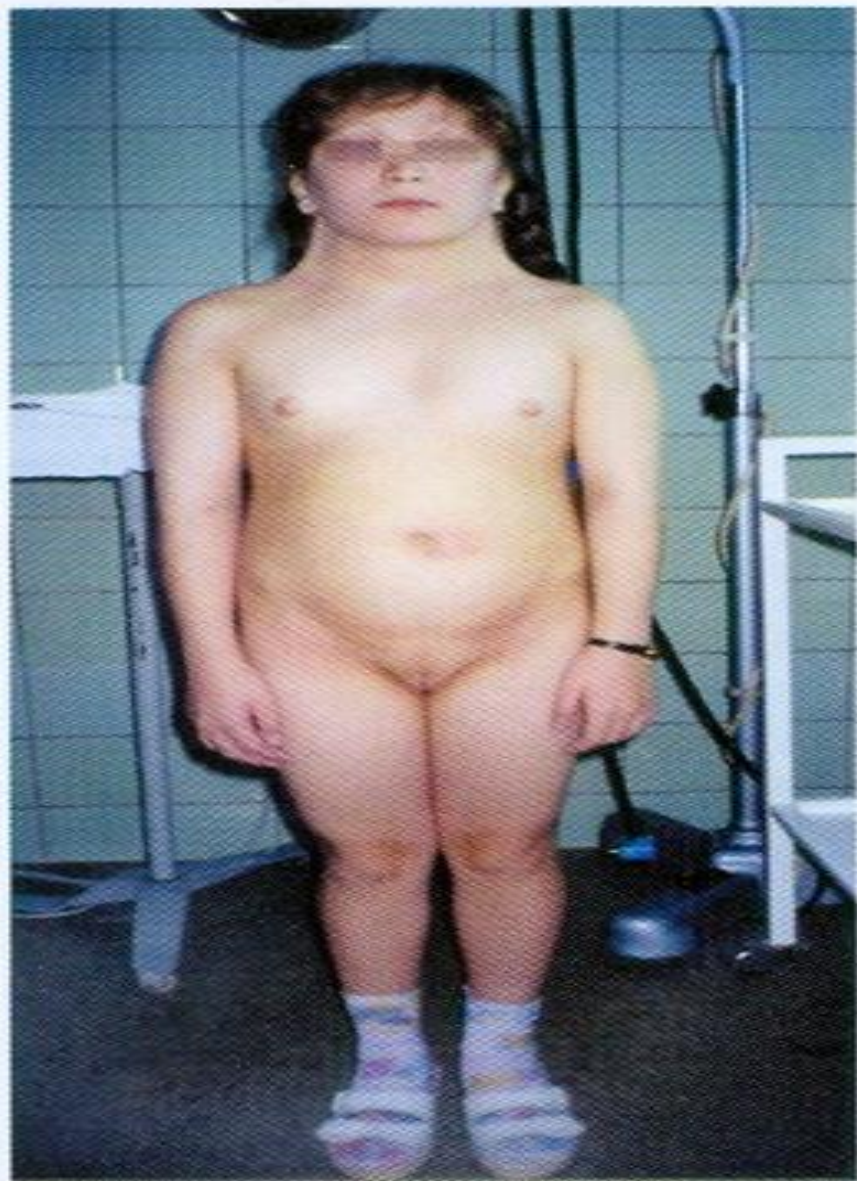


Рисунок 13. Больная 14 лет.
Синдром Шерешевского-Тернера.
Крыловидные складки на
шее "голова сфинкса"

**Моносомия по хромосоме X
встречается ~ в 1% всех зачатий
(среди спонтанных аборт — в 18,5%).**

Основные проявления:

- Низкий рост (у детей — задержка окостенения скелета, нарушение слияния эпифизов с метафизами), возможно развитие кифоза, сколиоза, слияние или укорочение тел позвонков. Уровень гормона роста в крови нормален или даже увеличен.
- Половой инфантилизм (дисгенезия гонад; первичная аменорея; недоразвитие вторичных половых признаков из-за резкого снижения уровня эстрогенов в организме).
- Бесплодие.
- Умственная отсталость (не часто!).
- Больные выглядят старше своего возраста.
- Крыловидная кожная складка на шее (не всегда!).
- Деформированные ушные раковины.
- Множественные родимые пятна на коже.



Больная 23 лет.
Рост 140 см; преобладание нижней половины тела над верхней (евнухоидный признак), короткая шея с широким основанием («шея сфинкса»), грудные железы отсутствуют, расстояние между грудными сосками увеличено



Короткая шея; выраженная крыловидная шейная складка; деформированные, низко расположенные уши



Низкое расположение линии роста волос («волосатая шея»)



11

1

12

2

13

3

14

4

15

5

16

6

17

7

18

8

19

9

20

10

21

11

22

12

23

13

24

14

25

15

26

16

27

17

28

18

29

19

30

20

31

21

32

22



23



Прогноз для жизни при Ш.-Т. с благоприятный, исключение составляют больные с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов, с ренальной гипертензией. Лечение эстрогенами делает больных с Ш.-Т. способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

- **Синдром трисомии X.**
- **Встречается только у женщин (1:1000), кариотип — 47 (XXX).**
- **В неделящихся клетках видны два тельца Бара.**
- **У больных отмечается гипоплазия яичников, бесплодие матки и умственная отсталость.**
- **У 60–70 % больных может быть слабоумие легкой степени.**
- **Нередко у женщин с трисомией X перечисленные проявления вообще отсутствуют.**

47 (XXX)

MI

MII

MII

MI

2n

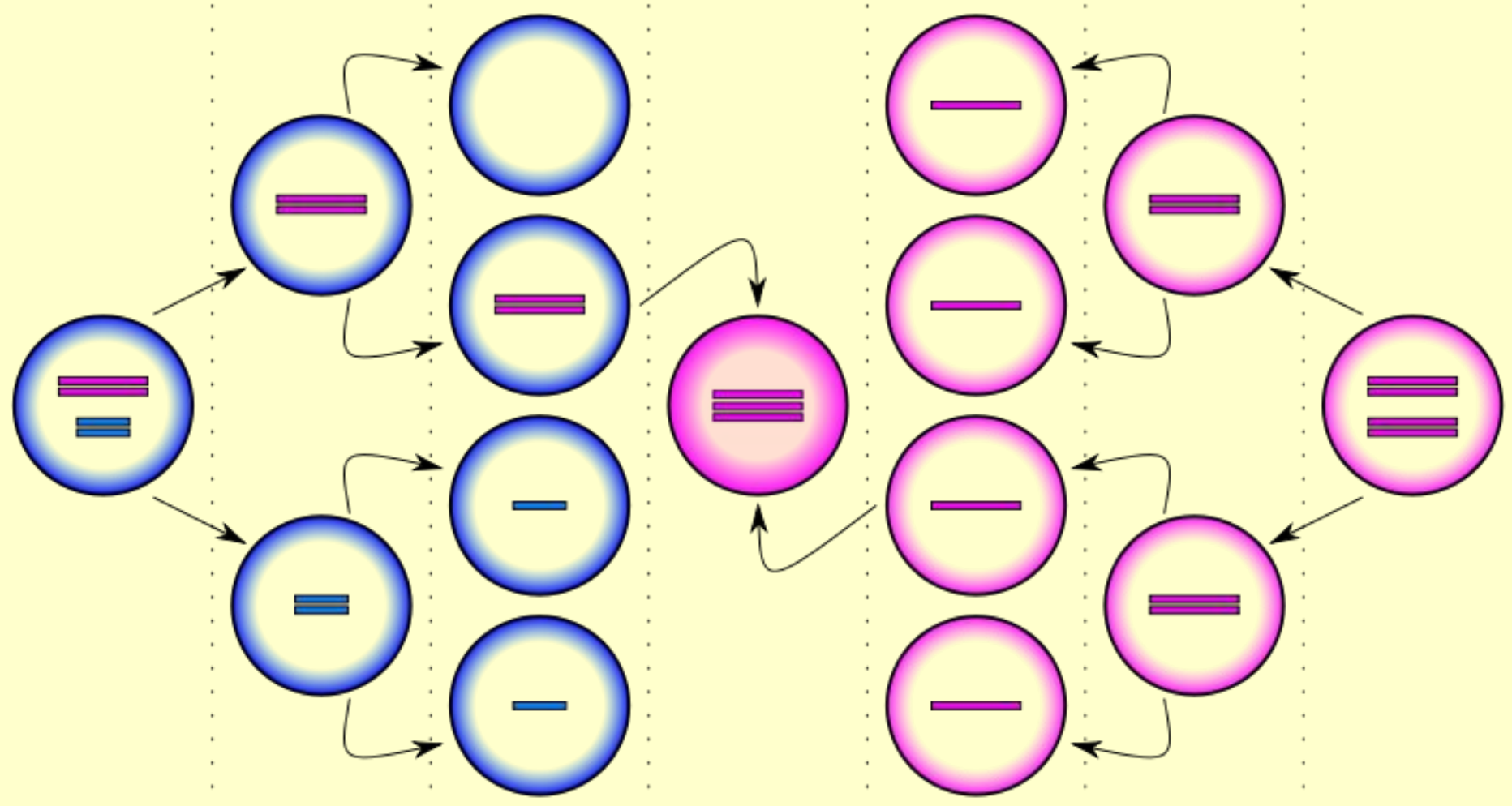
1n

1n

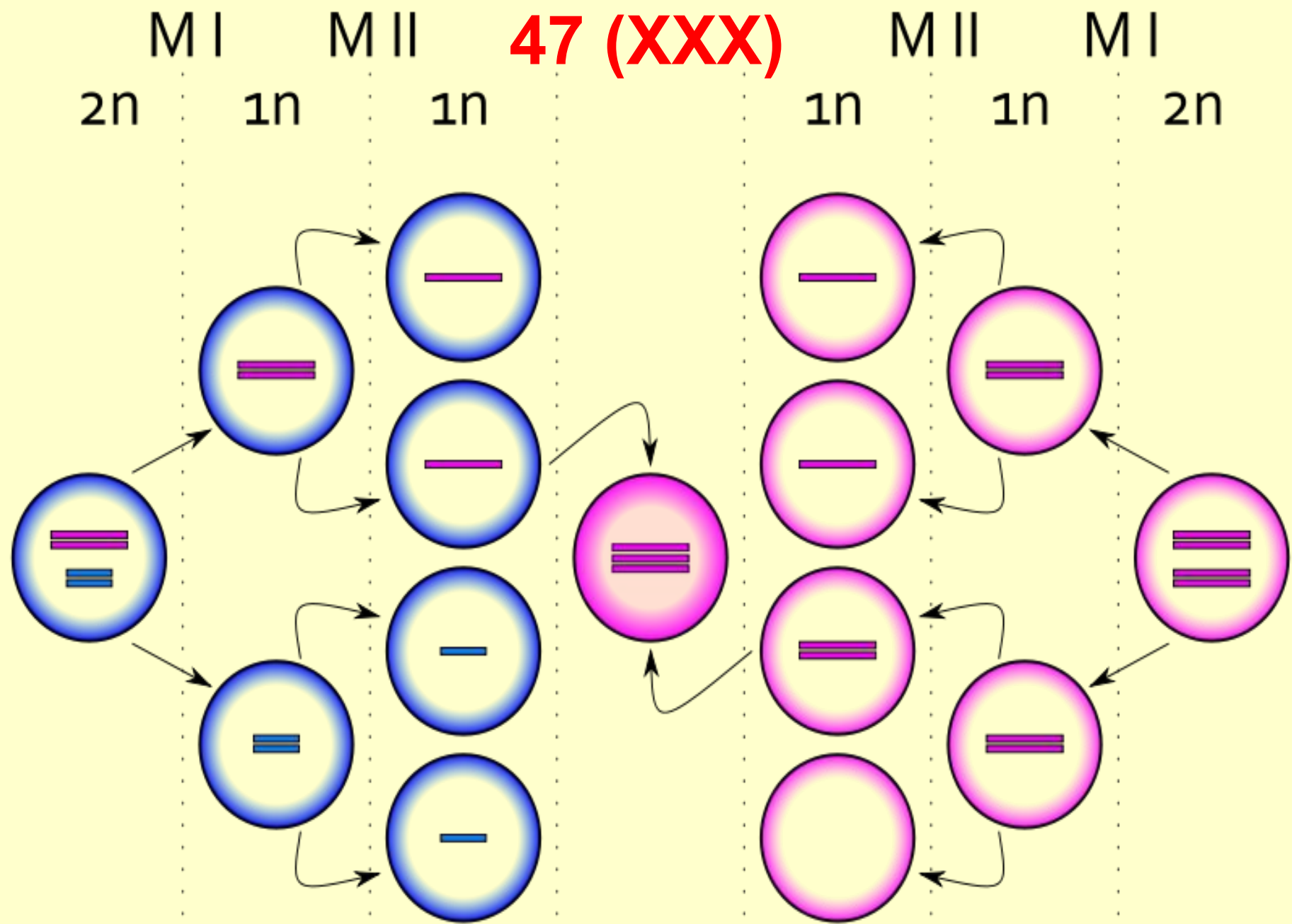
1n

1n

2n

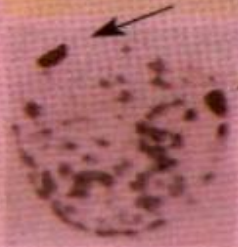


47 (XXX)



Синдром трисомии-X

Кариотип XXX встречается с частотой $\approx 1 - 1,4$ на 1000 ♀.



2 тельца Барра
в ядре эпителия
слизистой рта
(буккальная проба)

Основные проявления:

- недоразвитие яичников;
- гипоплазия матки;
- вторичная аменорея;
- бесплодие;
- преждевременный климакс;
- снижение интеллекта;
- склонность к шизофрении.



Синдром
Клайнфельтера
(больному 10 лет)

Больная 10 лет
с XXX-комплексом
половых хромосом



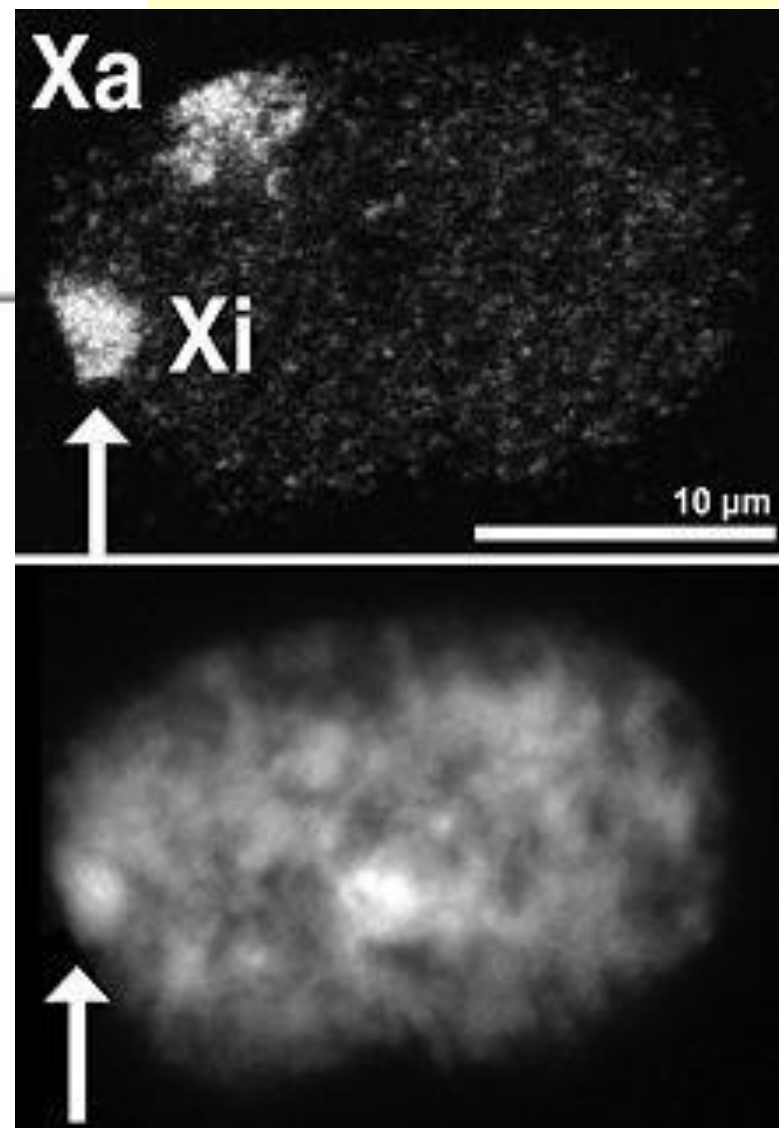
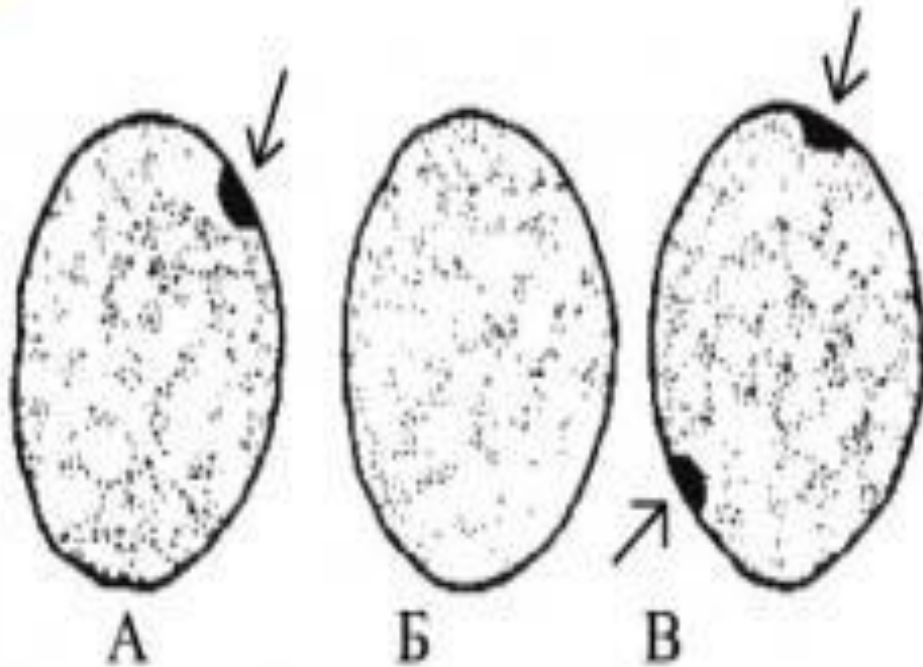
Синдром трисомии-X
(вверху — аномалии костного
скелета лица, вывих
хрусталика; внизу — низкий
рост, кифоз грудного отдела
позвоночника)

Тельце Барра или половой хроматин

А-клетка женщины (XX)

Б-клетка мужчины (XY)

В-клетка индивидуума с 3 X-хромосомами (XXXУ)



Ядро клетки самки. Наверху: при помощи FISH определяются обе X-хромосомы. Внизу: окрашивание ДНК. Тельце Барра показано стрелкой.

- Синдром Кошачьего крика - объясняется частичной моносомией.
- Развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) короткого плеча пятой хромосомы (5p).

При этом синдроме наблюдается:

- общее отставание в развитии;
- низкая масса при рождении и мышечная гипотония;
- лунообразное лицо с широко расставленными глазами;
- характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является изменение гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки) или недоразвитие гортани, признак исчезает к концу первого года жизни.



Наследственные и врожденные формы патологии. Фенокопии (общая характеристика)

Плод 22 недель: «Нарушен эмбриогенез!!! Кто виноват?»

Наследственные формы патологии

Патогенетическая основа наследственных форм патологии — нарушения генетической программы, которые, как правило, передаются из поколения в поколение (от родителей потомкам).



Врожденные формы патологии

Патогенетическая основа врожденных форм патологии — нарушения эмбриогенеза генетически нормального организма, вызываемые тератогенными факторами. Кроме того, к врожденной патологии относятся болезни, передающиеся плоду от матери трансплацентарным путем, а также — возникающие во время родов.

Фенокопии — врожденные болезни, копирующие наследственные болезни.

Наследственные болезни впервые могут проявиться в любом периоде жизни (чаще всего, сразу после рождения). Летальные формы могут проявиться у эмбрионов: ~50% всех спонтанных абортс связаны с хромосомными аномалиями (известно более 150 таких нозологических форм). В перинатальном периоде примерно у каждого пятого умершего ребенка обнаруживается наследственная патология.



Плод 25 недель:
«Неужели мутация!?!»

К феномену фенокопирования относятся явления сходства конечного действия гена с действием какого-либо тератогенного фактора.

Диагностика и методы генетического обследования

- **Генеалогический метод** ☞ составление родословной записи с последующим анализом проявления признака, характерного для конкретной наследственной болезни на протяжении возможно большего числа поколений родственников пациента.
- **Близнецовый метод** ☞ сопоставление внутрипарной конкордантности (идентичности) одно- и двуйцовых близнецов, живущих в разных и одинаковых условиях, по анализируемому патологическому признаку.
- **Цитогенетический метод** состоит в микроскопическом исследовании структуры и числа хромосом клеток (лейкоцитов, эпителия и др.).
- **Демографический метод** ☞ составление родословных среди большой группы населения, в пределах области или целой страны, с последующим статистическим анализом проявления патологического признака и наличия менделевских соотношений, в исследовании генетических изолятов.
- **Биохимический метод** ☞ исследование биохимических признаков, заведомо специфичных для определенных наследственных болезней (серповидно-клеточная анемия и др.).

Подходы в борьбе с наследственными болезнями

- 1. Массовое «просеивание» новорожденных** на наследственные дефекты обмена веществ (выявление фенилкетонурии, гипотиреоза, муковисцидоза, галактоземии и др.).
- 2. Пренатальная диагностика** (с использованием разных методов: УЗИ, фетоскопия, амниоцентез и др.) в 1- и 2-м триместрах беременности.
- 3. Медико-генетическое консультирование.**
- 4. Контроль за мутагенной опасностью факторов окружающей среды.**

Принципы лечения

- **Симптоматическое:** лекарственные, хирургическое удаление пораженных органов, коррекция пороков сердца и др., с помощью физических методов (при наследственных заболеваниях нервной системы → электротерапия, климатотерапия).
- **Патогенетическое** → коррекция обмена (назначение диеты; возмещение недостающего продукта; освобождение от продуктов обмена, являющихся субстратами патологической реакции).
- **Этиологическое** — перспектива при реализации достижений генной инженерии.



Спасибо за внимание!