

Хромосомные заболевания

Выполнил: Өзім Н.С.

Введение

- **Хромосомные болезни** — наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом, возникающим на ранних стадиях дробления зиготы. К хромосомным относятся болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей.

Актуальность и статистика

- Наследственная отягощённость современной популяции весьма существенна. Около 5-5,5% детей рождаются с наследственными или врождёнными болезнями. В разных регионах мира, по данным ВОЗ за 2000 г., частота пороков среди новорождённых составила 47-69 на 1000, из них хромосомные болезни - 3,5-4,4 на 1000. В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом. Около 25% приходится на аутосомные трисомии, 46% – на патологию половых хромосом. Структурные перестройки составляют 29%. Частота хромосомных нарушений среди эмбрионов составляет не менее 42% всех спонтанных абортов и 6% среди мертворождённых, а также 0,5-0,7% среди живорождённых детей. Среди контингента детских больниц общего профиля до 20% составляют дети с наследственной патологией. Врождённые аномалии занимают среди причин младенческой смертности и инвалидизации второе место. Генетически обусловленные заболевания составляют 35,5% в группе детей-инвалидов (Кузнецова Е.Ю. с соавт., 1995; Бочков Н.П., 1997; Берлинская Д.К. с соавт., 1998; Козлова С.И., 2001).

- Возрастающее загрязнение окружающей среды представляет опасность не только для здоровья проживающих в настоящее время людей, но и сопряжено с риском увеличения количества мутаций в соматических и половых клетках человеческого организма. По данным разных исследователей удельный вес ВПР в перинатальной смертности постепенно увеличивается от 4,0-7,7% в 1935 г. до 8,5-12% в конце 50-х годов и до 26-30% в 80-е годы (Лазюк Г.И., 1991). Реакция детского организма на экологические факторы пока недостаточно изучена, только обосновываются первые направления новой проблемы - экологической, медико-социальной профилактики в педиатрии (Веселов П.Г., 1996).
- Качество среды обитания оказывает непосредственное влияние на физическое развитие детей. Примером такого влияния является процесс акселерации, наблюдавшийся в 1960-80-е годы (Зельцер А., 1968; Властовский В.Г., 1976; Миклашевская Н.Н., 1973, 1988 и др.). Известно, что нехватка или избыток X или Y хромосомы сказывается на физическом развитии ребенка.
- Дети с аномалиями половых хромосом характеризуются нарушением физического, психического и полового развития, составляя группы повышенного риска по заболеваемости. В настоящее время актуальными для педиатрии остаются такие проблемы, как физиология и патология роста, нервно-психическое и интеллектуальное развитие ребёнка, зависящее от генной регуляции, питания и воспитания. До 90% всех форм хронической патологии связано с наследственной патологией, и поэтому генетическое направление в научно-исследовательских работах следует считать одним из основных (Царегородцев А.Д. с соавт., 2001). Дети, имеющие синдромы с аномалиями половых хромосом воспитываются в семье, что несомненно ставит достаточно остро вопросы их медико-социальной адаптации.

ЭТИОЛОГИЯ

- Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций и некоторые геномные мутации.
- Различают две большие группы хромосомных мутаций: *внутрихромосомные* и *межхромосомные*. Отдельно выделяют *изохромосомы* и *ring-хромосомы*
- **Внутрихромосомные мутации** – это абберрации в пределах одной хромосомы. К ним относятся:
 - - *делеция* – утрата одного из участков хромосомы, внутреннего или терминального;
 - - *инверсия* – встраивание на прежнее место участка хромосомы после поворота его на 180° ;
 - - *дупликация* – удвоение какого-либо участка хромосомы;
- **Межхромосомные мутации** (мутации перестройки, или *транслокации*) представляют собой обмен фрагментами между негомологичными хромосомами. К ним относятся:
 - - *реципрокная транслокация* (две хромосомы обмениваются своими фрагментами);
 - - *нереципрокная транслокация* (фрагмент одной хромосомы транспортируется на другую);
 - - «*центрическое слияние*» – *робертсоновская транслокация* (соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч)

- **Изохромосомы** представляют собой абберантные моноцентрические хромосомы с двумя генетически идентичными плечами. Они образуются в результате поперечного разрыва хроматид через центромеры.
- **Ring-хромосомы** – это хромосомы, образованные в результате разрывов коротких и длинных хромосомных плеч, утраты терминальных участков с последующим замыканием их в кольцо.
- Что касается **геномных мутаций**, то у человека обнаружено только два их типа: **полиплоидии** и **анеуплоидии**.
- **Полиплоидия** – увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному ($3n$, $4n$, $5n$ и т.д.) Причиной этих нарушений являются двойное оплодотворение и отсутствие первого мейотического деления. *Тетраплоидии* (92 , XXXX) приводят к развитию хромосомной болезни. *Триплоидии* (69 , XXX – девочка или 69 , XYU – мальчик) приводят к прерыванию беременности (репродуктивная потеря) и являются летальными состояниями.
- **Анеуплоидия** – изменение (уменьшение (моносомия) или увеличение (трисомия, полисомия)) числа хромосом в диплоидном наборе ($2n+1$, $2n-1$ и т.д.). Причина этих нарушений связана с нерасхождением хромосом при делении или их «анафазное отставание». Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса и др.), полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия X (синдром Шерешевского-Тернера). В основе классификации хромосомной патологии лежат три основных принципа, которые позволяют точно охарактеризовать форму хромосомной патологии у обследуемого индивида, а также ее варианты.
- Характеристика хромосомной или геномной мутации (этиологический принцип): *полиплоидии* (тетраплоидии и триплоидии); *анеуплоидии* (недостаток (полная или частичная моносомия) или избыток (три- или полисомия) хромосомного материала по аутосомам или половым хромосомам).
- Определение типа клеток, в которых возникла мутация (в гаметах или зиготе): *гаметические* (вызывают полные формы хромосомных болезней); *соматические* (развивается организм с клетками разной хромосомной конституции – мозаицизм).
- Выявление поколения, в котором возникла мутация: *спорадические хромосомные болезни* (возникают вновь в гаметах здоровых родителей); *наследуемые (семейные) хромосомные болезни*.

- Патогенез хромосомных болезней, несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики, даже в общих чертах остается открытым. Ключевое звено в развитии хромосомной болезни ни при одной форме не выявлено. Основным звеном патогенеза хромосомных заболеваний считается несбалансированность генотипа в результате геномных и хромосомных мутаций, что проявляется внутриутробной гибелью эмбрионов и плодов, развитием специфических синдромов, проявляющихся нарушениями физического и психического здоровья.
- Изменение числа половых хромосом может возникать в результате нарушения расхождения как в первом, так и во втором делении мейоза. Нарушение расхождения в первом делении приводит к образованию аномальных гамет: у женщин – XX и o (в последнем случае яйцеклетка не содержит половых хромосом); у мужчин – XY и o. При слиянии гамет во время оплодотворения возникают количественные нарушения половых хромосом (табл. 3).

Отец	Мать	У	Х	ХУ	
Х		ХУ (норма)	ХХ (норма)	ХХУ*	Хо**
ХХ		ХХУ*	ХХХ	ХХХУ*	ХХ норма?
		Уо летальность	Хо летальность	ХУ летальность	летальность

* - синдром Клайнфельтера.

** - синдром Шерешевского-Тернера.

Клиника

- **Болезни, обусловленные нарушением числа хромосом**
- **синдром Дауна** — **трисомия** по **21-й хромосоме**, к признакам относятся: слабоумие, задержка роста, характерная внешность, изменения **дерматоглифики**;
- **синдром Патау** — трисомия по **13-й хромосоме**, характеризуется множественными пороками развития, **полидактилией**, часто — **полидактилия**, нарушения строения половых органов, глухота;
- **синдром Эдвардса** — трисомия по **18-й хромосоме**, нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы; 60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживают лишь 10%, основной причиной служит остановка дыхания и нарушение работы сердца.
- **Болезни, связанные с нарушением числа половых хромосом**
- **Синдром Шерешевского — Тернера** — отсутствие одной X-хромосомы у женщин (45 X₀) вследствие нарушения расхождения половых хромосом; к признакам относятся низкорослость, **половой инфантилизм** и бесплодие, различные соматические нарушения (**микроматия**, короткая шея и др.);
- полисомия по X-хромосоме — включает **трисомию** (кариотип 47, XXX), тетрасомию (48, XXXX), пентасомию (49, XXXXX), отмечается незначительное снижение **интеллекта**, повышенная вероятность развития **психозов** и **шизофрении** с неблагоприятным типом течения;
- полисомия по Y-хромосоме — как и полисомия по X-хромосоме, включает трисомию (кариотип 47, XYY), тетрасомию (48, XYYY), пентасомию (49, XYYYY), клинические проявления также схожи с полисомией X-хромосомы;
- **Синдром Клайнфельтера** — полисомия по X-хромосомам у мальчиков (47, XXY), признаки: евнухоидный тип сложения, **гинекомастия**, слабый рост волос на лице, в подмышечных впадинах и на лобке, половой инфантилизм, бесплодие; умственное развитие отстает, однако иногда интеллект нормальный.
- **Болезни, причиной которых является полиплоидия**
- триплоидии, тетраплоидии и т. д.; причина — нарушение процесса **мейоза** вследствие мутации, в результате чего дочерняя половая клетка получает вместо гаплоидного (23) диплоидный (46) набор хромосом, то есть 69 хромосом (у мужчин **кариотип** 69, XYY, у женщин — 69, XXX); почти всегда летальны до рождения.

- Синдром Дауна (фенотипические проявления) - брахицефальный череп со скошенным затылком и уплощенным лицом, косой разрез глаз (наружный угол выше внутреннего), эпикант, гипертелоризм, расширенное и уплощенное переносье. Маленькие недоразвитые ушные раковины расположены низко, верхняя челюсть недоразвита. Увеличенный "складчатый язык", высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея, широкие кисти с короткими пальцами. В психоневрологическом статусе - мышечная гипотония, недостаточная моторика, интеллектуальная недостаточность.

- **Синдром Эдварса (фенотипические проявления)** - череп долихоцефальный, сдавленный с боков, с низким лбом и широко выступающим затылком; иногда встречается микроцефалия и гидроцефалия. Надглазничные валики сглажены, глазные щели узкие, наблюдается эпикант, гипертелоризм, птоз, часто встречается глазная патология: микрофтальмия, колобома, катаракта. Переносье вдавлено, но спинка носа тонкая, выступающая. Ушные раковины расположены очень низко, почти на уровне углов рта, часто отсутствуют мочка и козелок. Нижняя челюсть маленькая, треугольной формы с короткой верхней губой, нёбо высокое, иногда с расщелиной, шея короткая. Почти всегда можно обнаружить различные аномалии опорно-двигательного аппарата: грудная клетка расширена, грудина укорочена, таз узкий, конечности деформированы, ограничена подвижность в тазобедренных суставах, косолапость, стопы в виде «качалок». Во всех случаях интеллект снижен.

- **Синдром Патау** (фенотипические проявления) - микроцефальный череп с низким скошенным лбом, вдавленными височными областями. Глазные щели узкие, расположены горизонтально, гипотелоризм, почти всегда встречается глазная патология: чаще микрофтальмия или анофтальмия, реже колобомы, помутнение роговицы, циклопия. Нос плоский, широкий, с запавшим переносьем и тупым втянутым кончиком. Ушные раковины расположены очень низко, иногда на уровне рта, маленькие мочки прижаты к голове, завитки неправильной формы, козелок гипоплазирован. Неправильное развитие кортиева органа нередко обуславливает глухоту. Одним из самых частых и демонстративных признаков синдрома являются расщелина мягкого и твердого неба, как двухсторонняя, так и односторонняя, почти всегда расщепление верхней губы сопровождается расщелиной неба. Почти у всех детей имеются аномалии костно-мышечной системы, чаще полидактилия и своеобразное положение кистей. У всех детей отмечается глубокая умственная отсталость.

Современные методы диагностики

- Пока не существует методов, которые позволяли бы лечить хромосомные болезни, но разработаны методы диагностики таких мутаций, что позволяет их обнаружить на ранней стадии. Такие, как кариотипирование, определение полового хроматина, метод мультиплексной лигазной цепной реакции, методы SKY и FISH. Материалом для диагностики большинства хромосомных болезней являются метафазные пластинки, которые изготавливают из лимфоцитов периферической крови. Так же пригодны фибробласты кожи, клетки красного костного мозга. Для пренатальной диагностики культивируют клетки амниотической жидкости, ворсин хориона, плаценты, эмбриональные ткани.
- Основными принципами диагностики хромосомных заболеваний является визуальный анализ хромосом под микроскопом. Для исследования выбирают хорошо окрашенные, полные метафазные пластинки с точным расположением хромосом.

Лечение

- **Цели лечения:**

- - активизация психического развития;
- - пополнение пассивного и активного словарного запаса;
- - коррекция поведения;
- - повышение эмоционального тонуса, настроения ребенка;
- - обучение навыкам самообслуживания;
- - социальная адаптация.



- **Немедикаментозное лечение:**

- - индивидуальные занятия с логопедом;
- - занятия с психологом;
- - кондуктивная педагогика;
- - ЛФК;
- - массаж;
- - физиолечение.

- **Медикаментозное лечение**

- Широко используют в последнее время препараты ноотропного ряда - нейпротекторы, с целью улучшения обменных процессов в головном мозгу. Большинство ноотропных препаратов в связи с их психостимулирующим действием, назначают в первую половину дня. Продолжительность курсов лечения ноотропами составляет от одного до двух-трех месяцев: церебролизин, ампулы 1 мл в/м; пирацетам, ампулы 5 мл 20%; гинкго-билоба (танакан), таблетки 40 мг; пиритинол гидрохлорид (энцефабол), драже 100 мг, суспензия - 5 мл содержит 80,5 мг пиритинола (соотв. 100 мг пиритинола гидрохлорида).

Энцефабол - минимум противопоказаний, разрешен к применению с первого года жизни. Дозирование суспензии (с содержанием в 1 мл 20 мг энцефабола) детям 3-5 лет - суточная доза 200-300 мг (12-15 мг массы тела) назначают в 2 приема - утром (после завтрака) и днем (после дневного сна и полдника).

Продолжительность курса 6-12 недель, целесообразен длительный прием, при котором повышается работоспособность и способность к обучению, улучшаются высшие психические функции.

Актовегин, ампулы 2 мл 80 мг, драже-форте 200 мг активного вещества.

Нейрометаболический препарат, содержащий исключительно физиологические компоненты. Детям назначается в драже-форте, прием до еды по $\frac{1}{2}$ - 1 драже 2-3 раза в день (в зависимости от возраста и выраженности симптомов заболевания) до 17 часов.

Продолжительность терапии 1-2 месяца.

-
- Ангиопротекторы с целью улучшения мозгового кровообращения: винпоцетин, циннаризин.

-
- Витамины группы В: В1, В6, В12, нейромультивит - специальный комплекс витаминов группы В с направленным нейротропным действием, неуробекс, фолиевая кислота, аевит.

-
- Седативная терапия по показаниям: ноофен, ново-пассит.



- **Профилактические мероприятия:**

- 1. Профилактика травматизма.
- 2. Профилактика вирусных и бактериальных инфекций.

- **Дальнейшее ведение:** регулярные занятия с логопедом, дефектологом, психологом, социальная адаптация ребенка, оформление в специализированный детский сад, детям школьного возраста прохождение медико-педагогической комиссии для решения вопроса об обучении ребенка.

