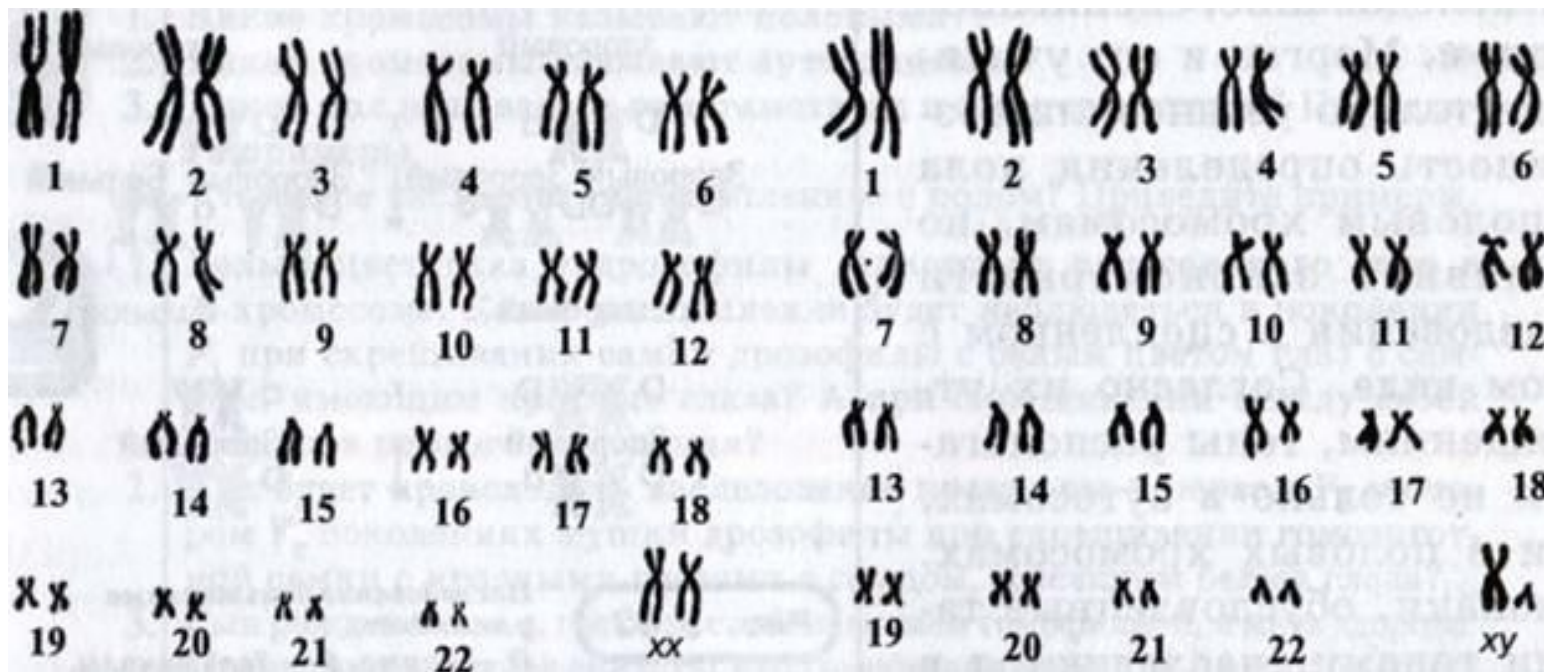


Хромосомные болезни, вызванные числовыми аномалиями аутосом

Хромосомный набор здорового человека – 46 хромосом: 22 пары аутосом и 1 пара половых хромосом (женщина – XX, мужчина – XY).



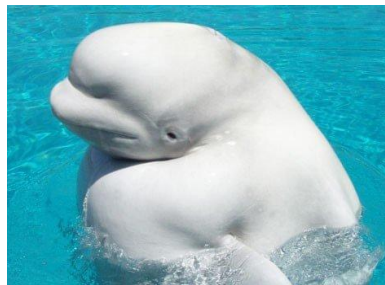
Хромосомные болезни (синдромы) – это группа врожденных патологических состояний, проявляющихся аномалиями развития и обусловленных нарушениями числа или структуры хромосом. В основном это спорадические случаи вследствие разнообразных хромосомных и геномных мутаций

Описано более 1000 типов хромосомных аномалий, их общая частота в популяции – около 1%

Числовые аномалии аутосом

Трисомия – хромосомная аномалия из-за нерасхождения хромосом, при которой в кариотипе имеются дополнительные копии генетического материала по какой-либо хромосоме (вместо нормальных двух три)

Трисомии среди животных описаны лишь для 8, 9, 13, 18, 21 и 22 хромосом, по остальным они летальны. Наиболее частым и клинически значимым является синдром Дауна, с меньшей частотой встречаются синдромы Эдвардса и Патау. Остальные аутосомные трисомии являются еще более редкими и их носители погибают в раннем неонатальном



Факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями:

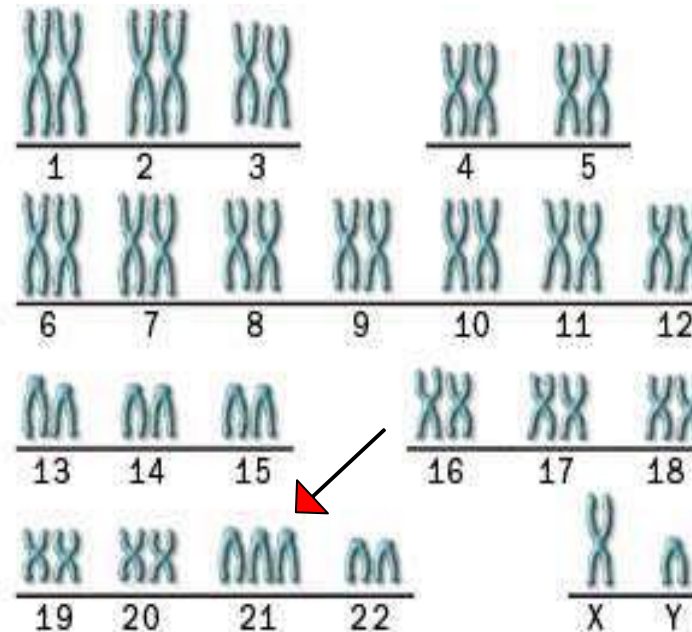
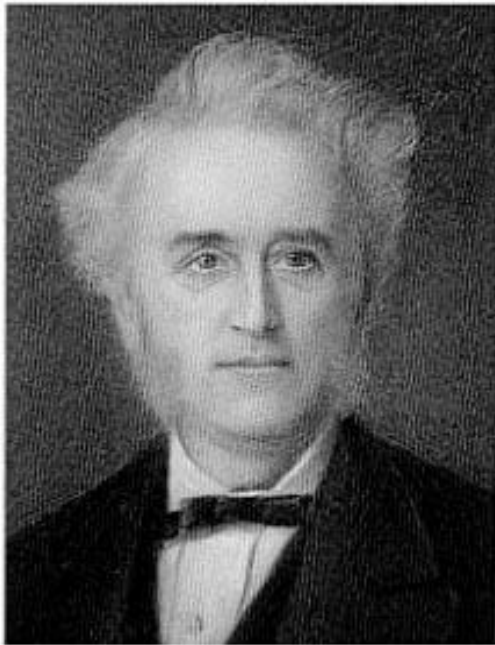
- Потомство с трисомией появляется у одних и тех же женщин повторно с частотой не менее 1%
- Родственники пробанда с трисомиями имеют несколько повышенный риск рождения ребенка с такой же патологией
- Кровное родство родителей
- Глубокие психические травмы и длительное голодание у матери (женщины, прошедшие концентрационные фашистские лагеря, чаще рожали детей с синдромом Дауна)
- Хромосомные aberrации могут быть также обусловлены рядом известных мутагенных факторов - ионизирующей радиацией, химическими, термическими воздействиями
- Возраст матери – резко повышается риск развития ребенка с трисомией после 35 лет, после 45 лет каждая 5 беременность заканчивается рождением ребенка с хромосомной болезнью; по некоторым источникам - возраст отца больше 40 лет

Синдром Дауна

Трисомия по 21 хромосоме, кариотип 47,XX,+21 или 47,XY,+21

Заболевание было описано в 1866 году английским педиатром Л. Дауном, но только в 1959 году французским генетиком и врачом Дж. Леженом было доказано, что это заболевание хромосомной природы.

Частота встречаемости 1:700-800 новорожденных, одинаково распространено у лиц обоих полов.

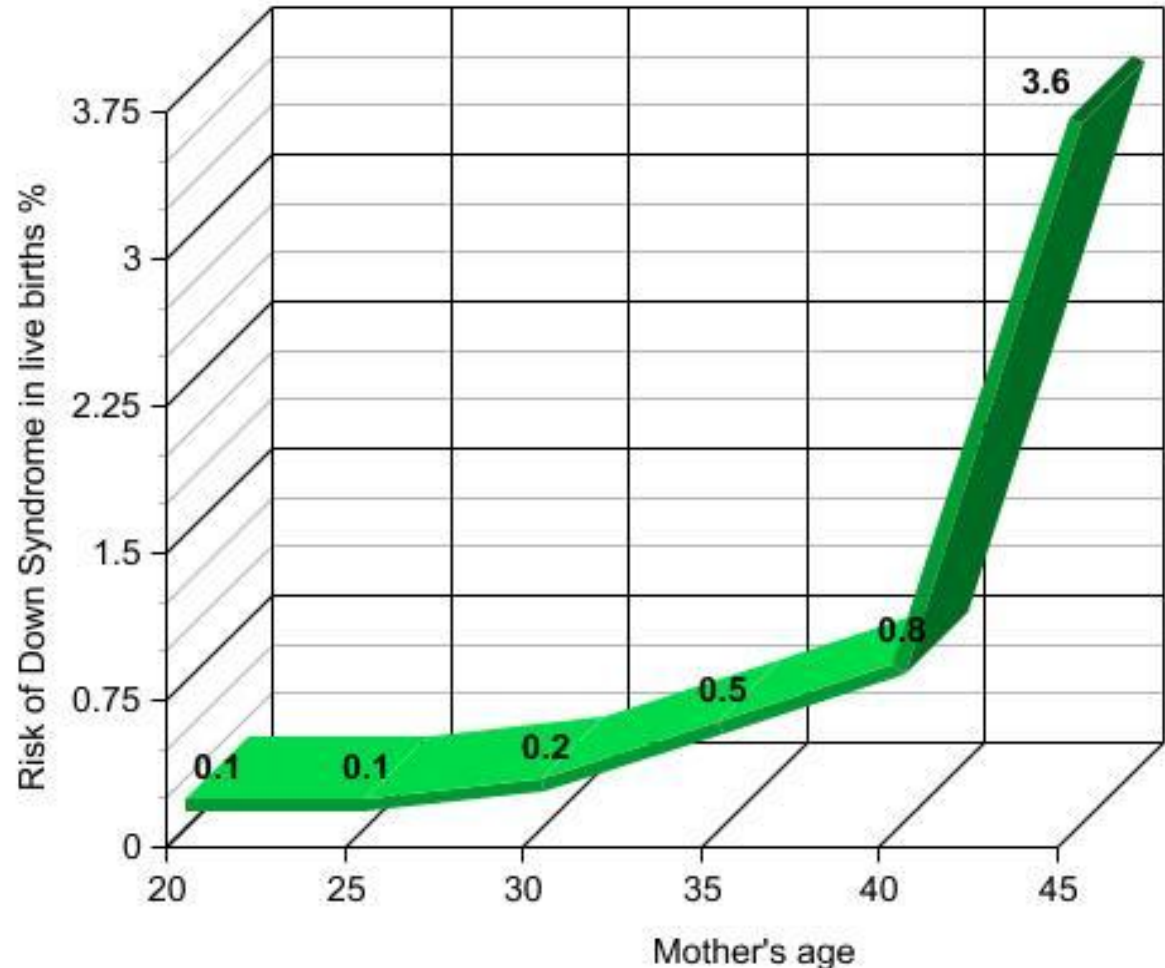


Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери (80%), в меньшей степени от возраста отца (20%). Высока вероятность рождения ребенка с патологией после 35 лет, по некоторым данным - у рано рожаящих женщин (до 18 лет).

Тем не менее, большинство детей с синдромом Дауна рождены матерями, возраст которых младше 30 лет, что связано с большим числом беременностей в этой возрастной группе.



Maternal age as effect on Trisomy 21



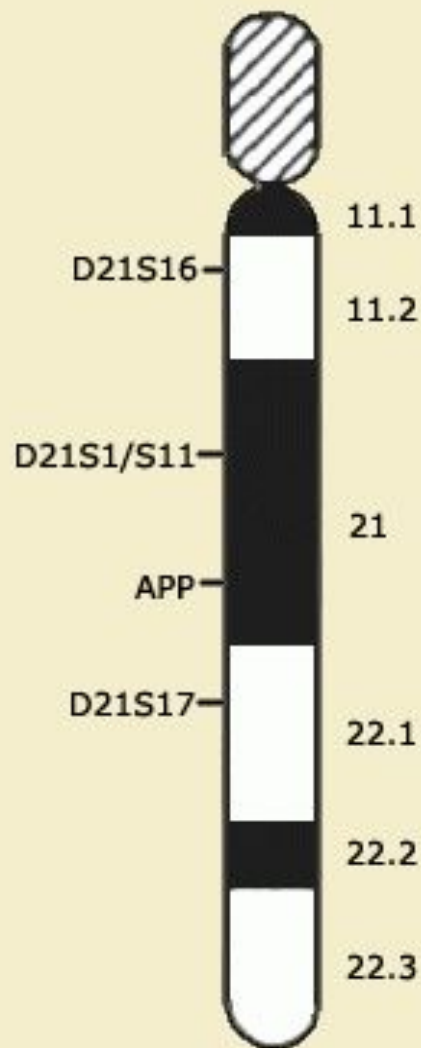


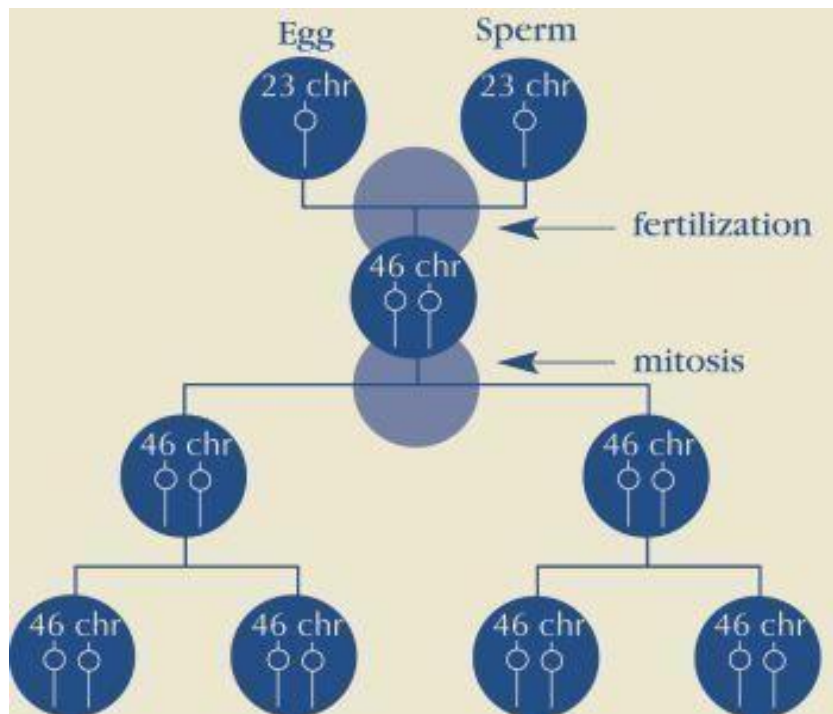
Рис.12.5
Схематическое изображение 21 хромосомы.
APP - ген белка предшественника амилоида

Критическим сегментом для клинических проявлений синдрома Дауна является дистальный отдел длинного плеча 21 хромосомы, в котором локализуются такие гены, как ген супероксиддисмутазы (регулятор перекисного окисления), APP (ген белка предшественника амилоида) и DSCR1 (отвечает за работу кардиомиоцитов). При трисомии происходит гиперэкспрессия ферментов и белков, что приводит к нарушению регуляции активных форм кислорода и накоплению амилоида в тканях головного мозга (потеря хромосомного баланса, эффект дозы гена), нейродегенеративным процессам в ЦНС, поражению сердечной мышцы и другим клиническим проявлениям синдрома.

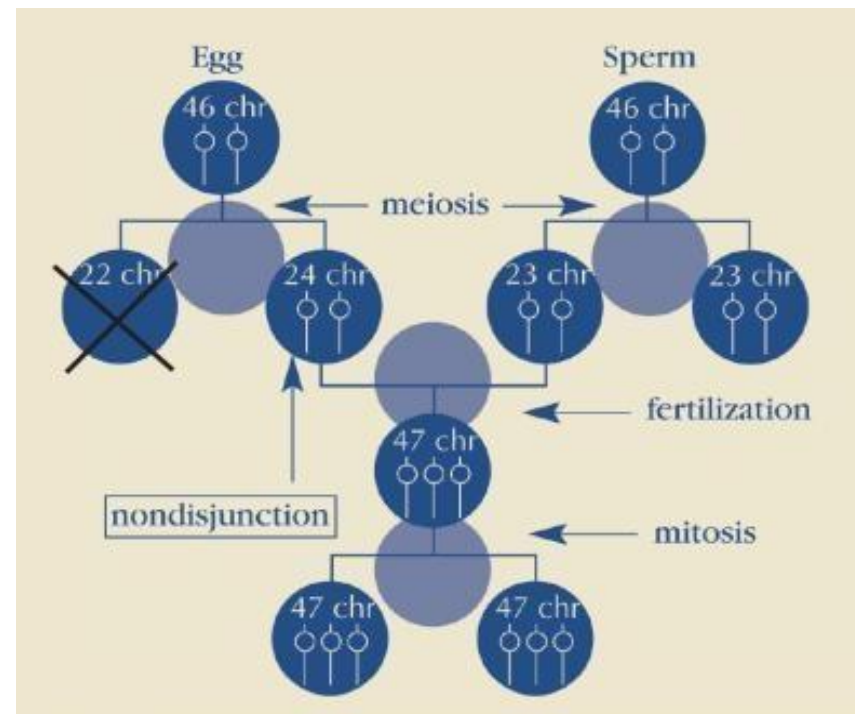
Выделяют три генетических варианта синдрома Дауна

- Простая (регулярная) трисомия по 21 хромосоме вызывается аномалией клеточного деления (нерасхождением хромосом) во время развития яйцеклетки или сперматозоида, т.е. до оплодотворения. Дети имеют три хромосомы в 21-й паре вместо положенных двух, при этом все клетки ребенка поражены. Составляет 94% всех случаев заболевания, чаще встречается у матерей старше 35 лет.

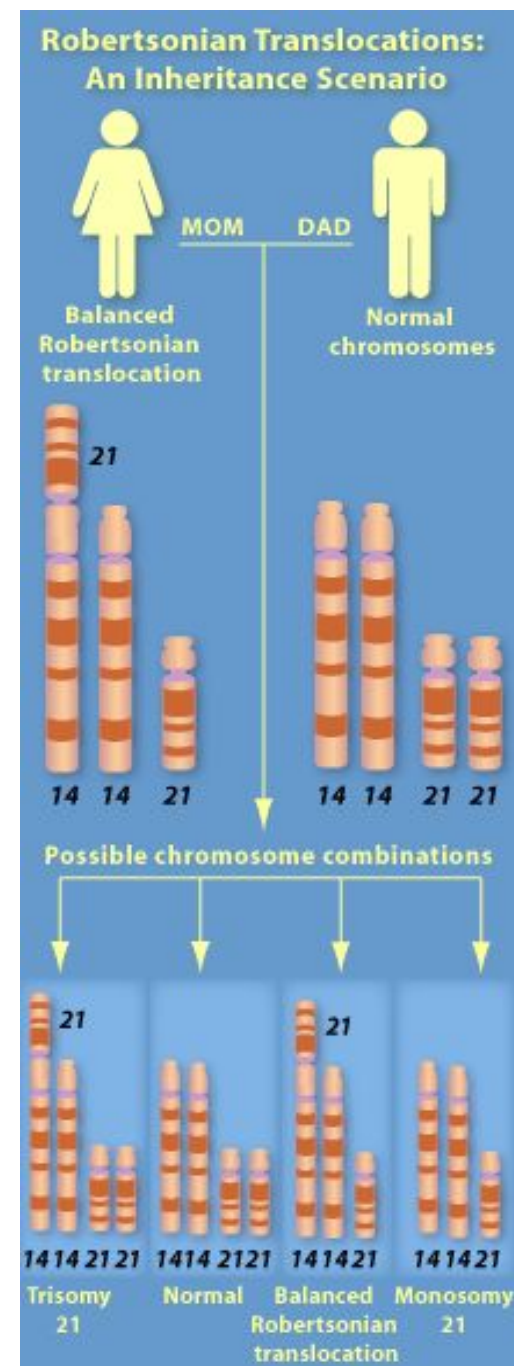
Норма



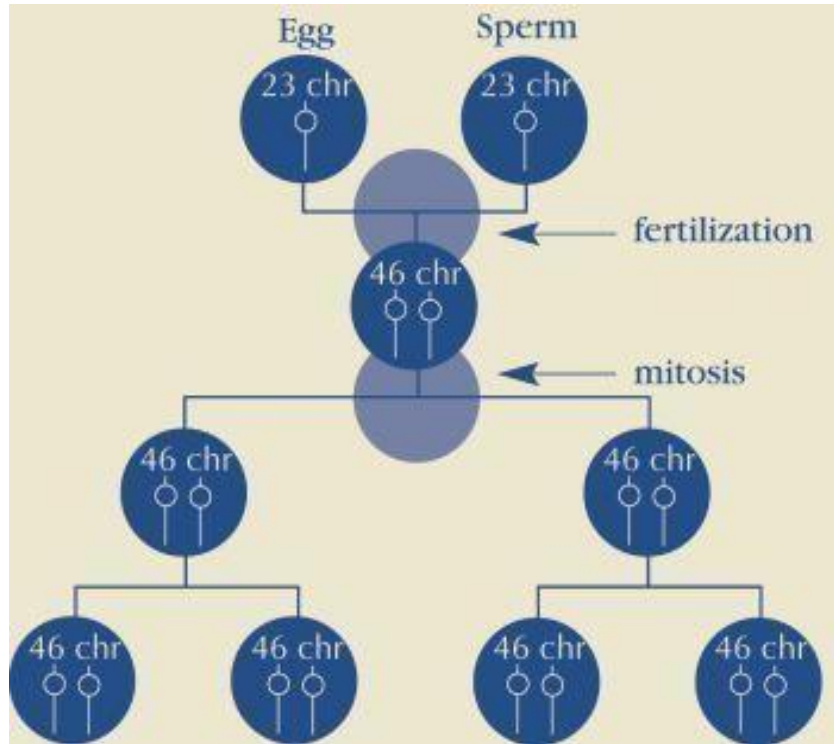
Трисомия



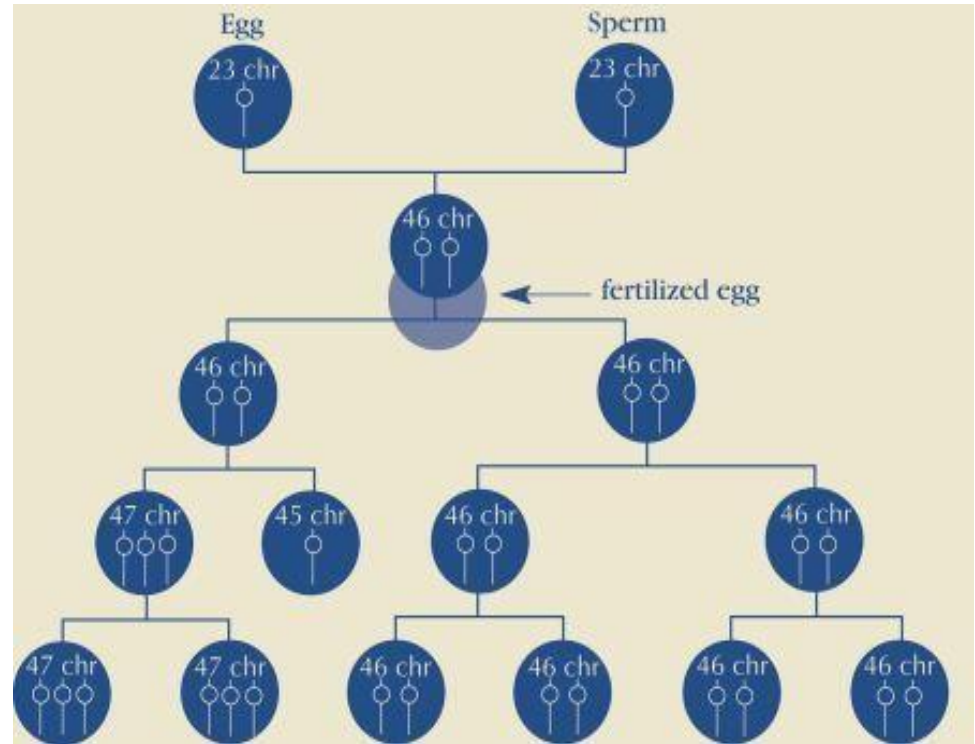
- Транслокационные варианты заболевания, когда часть хромосомы 21-й пары смещается в сторону другой хромосомы (чаще 14). Дети с таким заболеванием имеют две хромосомы в 21-й паре, но у них есть дополнительный материал из 21-й хромосомы, который прикреплен к другой хромосоме. Составляет 4% случаев, чаще встречается у молодых родителей.
- Транслокации в большинстве случаев являются случайными событиями во время зачатия (*de novo*). Но иногда один из родителей является носителем сбалансированной транслокации, тогда существует вероятность, что у ребенка возникнет несбалансированная транслокация, при которой присутствует лишний фрагмент одной хромосомы и/или потеря части материала другой хромосомы.



Норма



Мозаичный вариант



- Мозаичные варианты обнаруживаются у 2% больных, при этом часть клеток организма содержит дополнительную хромосому, другие же клетки имеют нормальный кариотип. Такая форма синдрома Дауна вызвана дефектом клеточного деления уже после оплодотворения. Мозаичные варианты сопровождаются менее выраженными изменениями фенотипа по сравнению с простой трисомией, встречаются с одинаковой частотой во всех возрастных группах.

Клиническая картина

Дети рождаются в срок, но с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (средняя масса тела 3100 г). Течение беременности часто сопровождается токсикозом, угрозой выкидыша.



Маленький нос с плоской спинкой, открытый рот с слегка выступающим языком и маленькие уши

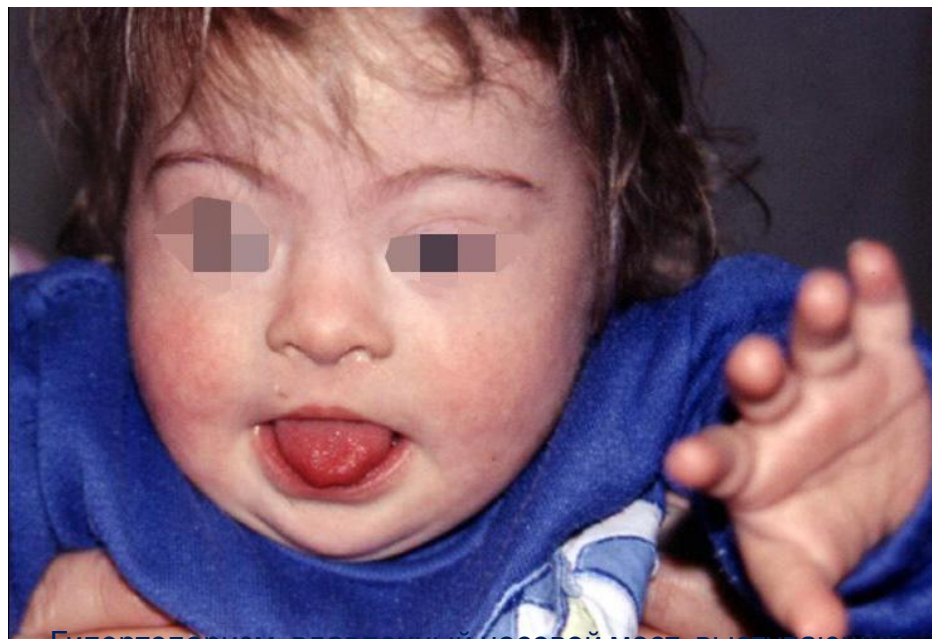
Характерная внешность

- Небольшая круглая голова со скошенным уплощенным затылком (брахи- и микроцефалия), крупные роднички с поздним закрытием
- Плоская спинка носа (короткий «седловидный» нос), гипертелоризм
- Монголоидный разрез глазных щелей
- Эпикант – вертикальная кожная складка, прикрывающая слезное мяско
- Маленький западающий подбородок
- Полуоткрытый рот за счет



Характерный разрез глаз

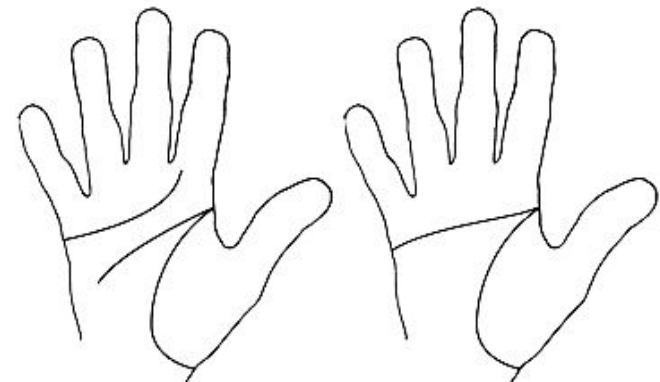
Деформации ушей (в виде спирали)



Гипертелоризм, вдавленный носовой мост, выступающий язык

Костно-мышечная система, конечности

- Низкий рост, короткая шея
- Деформация грудной клетки (килевидная, воронковидная)
- Укорочение и расширение кистей и стоп
- Клинодактилия и искривление мизинца, укороченная средняя фаланга V пальца кисти с одной сгибательной складкой
- Четырехпальцевая («обезьянья») складка на ладони
- Сандалевидная щель (широкий промежуток между I и II пальцами)



Hand with average head and heart line

Hand with single crease (Simian Crease)



- Диффузная мышечная гипотония, «поза лягушки»
- Гипермобильность, разболтанность суставов
- Дисплазия таза (небольшие подвздошные крылья, неглубокая верлужная впадина)
- Атлanto-аксиальная нестабильность (может



- Выпуклый живот, часто диастаз прямых мышц живота и пупочные



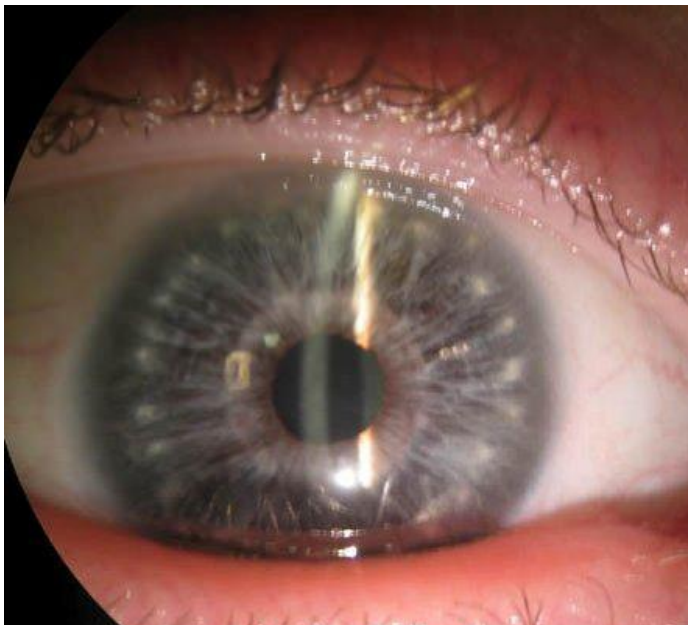
- Характерно преждевременное старение
- Кожа сухая, с участками гиперкератоза, склонная к экземе, часто появляются фолликулит и угревая сыпь, могут быть аллопеция, витилиго, абсцессы и рецидивирующие инфекционные кожные поражения
- Избыточная кожа на шее и спине





Рот и зубы

- Дыхание через рот со слюнотечением
- Потрескавшиеся губы, угловой хейлит
- Частичная анодонтия, недоразвитие и деформация зубов, задержка их прорезывания, разрушение пародонта
- Неправильный прикус



Глаза и уши

- Пятнистая радужка (пятна Брушфильда)
- Аномалии рефракции (миопия, астигматизм)
- Страбизм, нистагм
- Рецидивирующие блефариты, конъюнктивиты
- Врожденная катаракта, помутнение хрусталика
- Слезотечение из-за стеноза носослезных протоков
- Часто развиваются отслойка сетчатки, кератоконус
- Характерны рецидивирующие отиты, потеря слуха



Palpebral slant



Пороки развития ССС

Врожденные пороки сердца встречаются у 40-50% пациентов, являются частой причиной смерти в первые 2 года жизни.

- Открытый атриовентрикулярный канал (сложная внутрисердечная аномалия, включающая дефекты МЖП и МПП и дефекты обоих атриовентрикулярных клапанов) – 70% случаев ассоциировано с синдромом Дауна.
- Дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок
- Тетрада Фалло
- Аномалии крупных сосудов, чаще стеноз легочной артерии
- Открытый артериальный проток (4%)

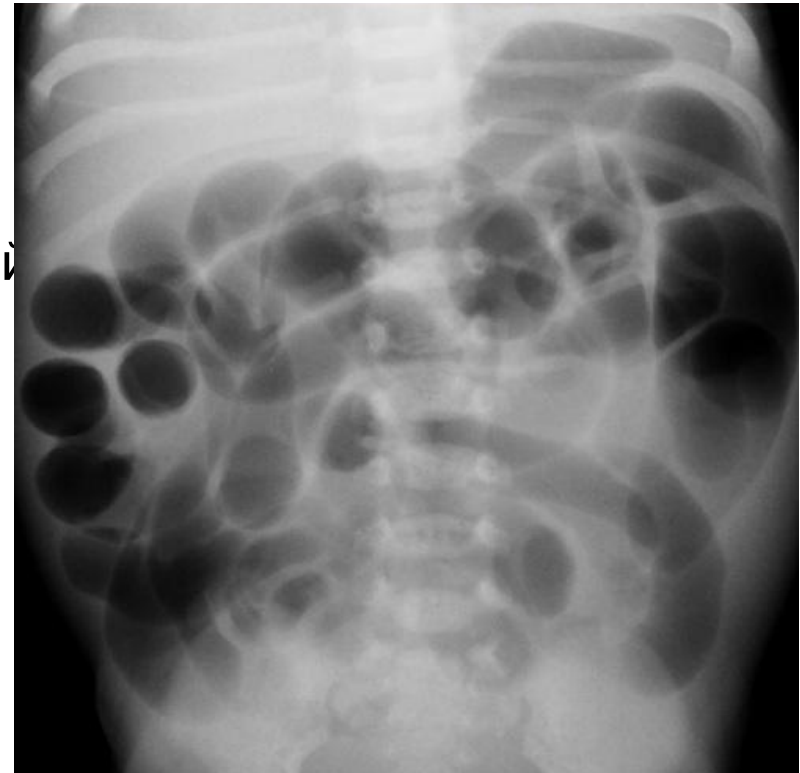
У 30% пациентов выявляется более одного порока. Позднее могут сформироваться клапанные поражения (пролапс митрального клапана, недостаточность аортального), при отсутствии лечения – легочная гипертензия, приводящая к сердечной легочной недостаточности.



Пороки развития ЖКТ

Новорожденные часто имеют проблемы с грудным вскармливанием, из-за общей гипотонии, крупного языка, сложностей при глотании. Запоры из-за гипотонии кишечника.

- Атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки, иногда ассоциированная с кольцевидной поджелудочной железой
- Атрезия пищевода, с/без трахеоэзофагального свища
- Атрезия прямой кишки и ануса
- Дивертикул Меккеля
- Мегаколон (болезнь Гиршпрунга)
- Повышенная заболеваемость целиакией



Пороки развития МПП

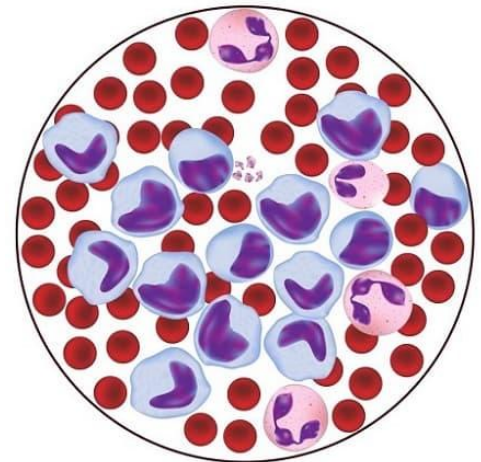
- Гипоплазия почек, гидронефроз, гидроуретер
- Гипогонадизм, гипоспадия, гипоплазия полового члена, крипторхизм

Эндокринные нарушения

- Мужчины с синдромом Дауна часто бывают бесплодными (имеют трудности в достижении полной эрекции, не всегда возможна эякуляция, нарушен сперматогенез). Женщины фертильны, около 50 % способны иметь детей
- Гипотиреоз (у 1% новорожденных, 10% детей и 50% взрослых), аутоиммунный тиреоидит Хашимото, реже гипертиреоз
- Повышенный риск развития диабета I типа
- Предрасположенность к ожирению с раннего возраста из-за снижения скорости метаболических процессов

Гематологические нарушения

- Повышенный риск развития лейкоза, особенно в первые 5 лет жизни (такие формы ОМЛ, как острый мегакариоцитарный лейкоз, транзиторное миелопролиферативное расстройство почти всегда ассоциированы с синдромом Дауна)
- Для новорожденных характерна полицитемия
- Выраженный иммунодефицит



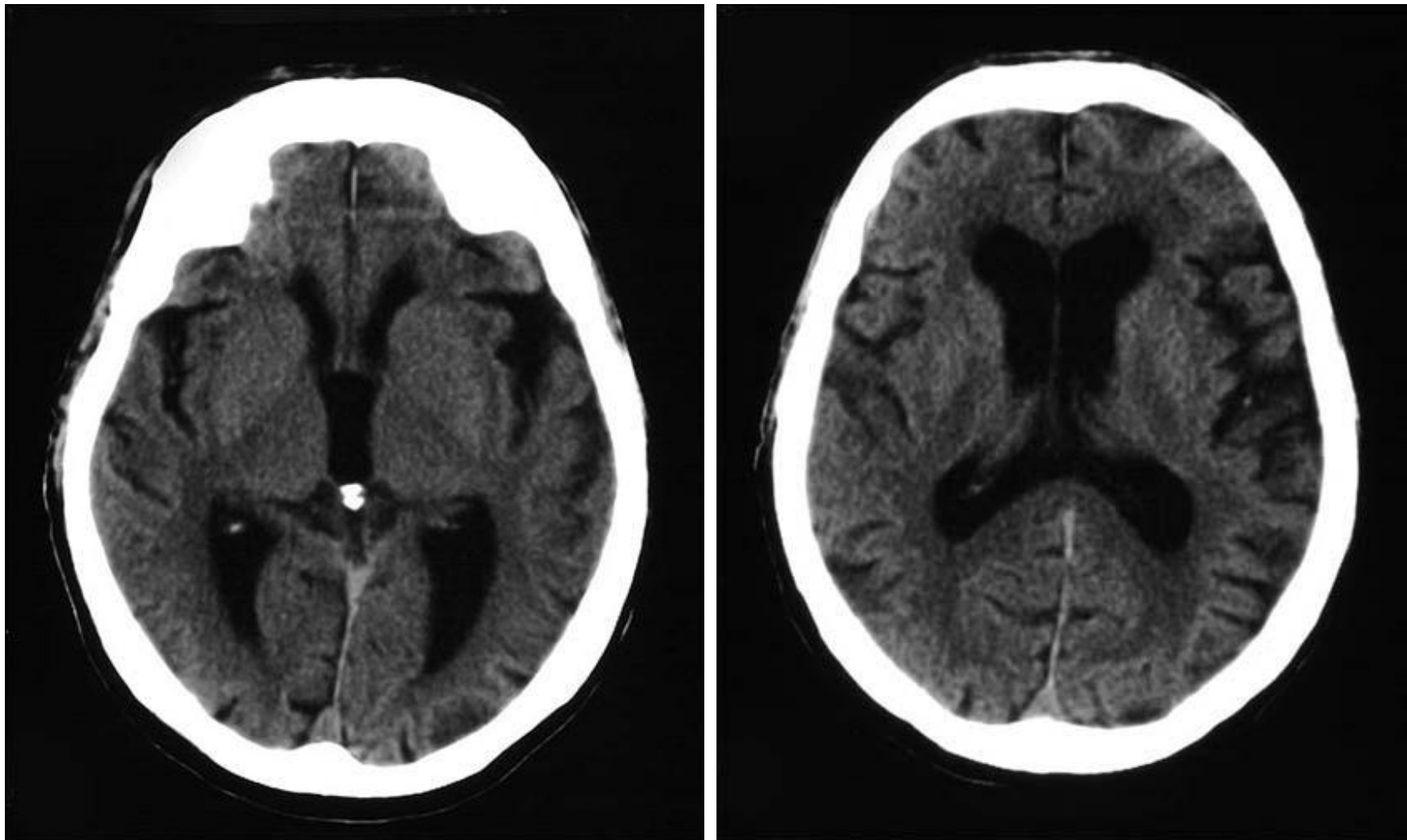
Поражение ЦНС



- Отставание в психомоторном развитии
- Своеобразная походка с неловкими движениями, косноязычие
- Умственная отсталость – постоянный признак (имбецильность в 75% случаев, идиотия – 20%, дебильность – 5%). IQ может иметь значение от 20 до 85

- Предрасположенность к развитию эпилепсии. У младенцев чаще развиваются инфантильные спазмы и клонико-тонические приступы с миоклонусом. На 3-м десятилетии более вероятно развитие простых и сложных парциальных приступов. Исход психоневрологического развития неблагоприятный даже при достижении контроля над приступами
- У части детей - синдром дефицита внимания/гиперактивности, расстройства аутистического спектра, ОКР. У 18% взрослых – депрессия, тревога
- Апноэ сна
- Повышенный риск развития деменции альцгеймеровского типа в

Болезнь Альцгеймера



CT scan of a 62-year-old man with Down syndrome confirmed by chromosomal analysis. This CT scan was obtained when he was showing signs of moderate-to-advanced Alzheimer disease. The CT scan shows marked, diffuse enlargement of the ventricular system and generalized atrophy of the cerebral cortex

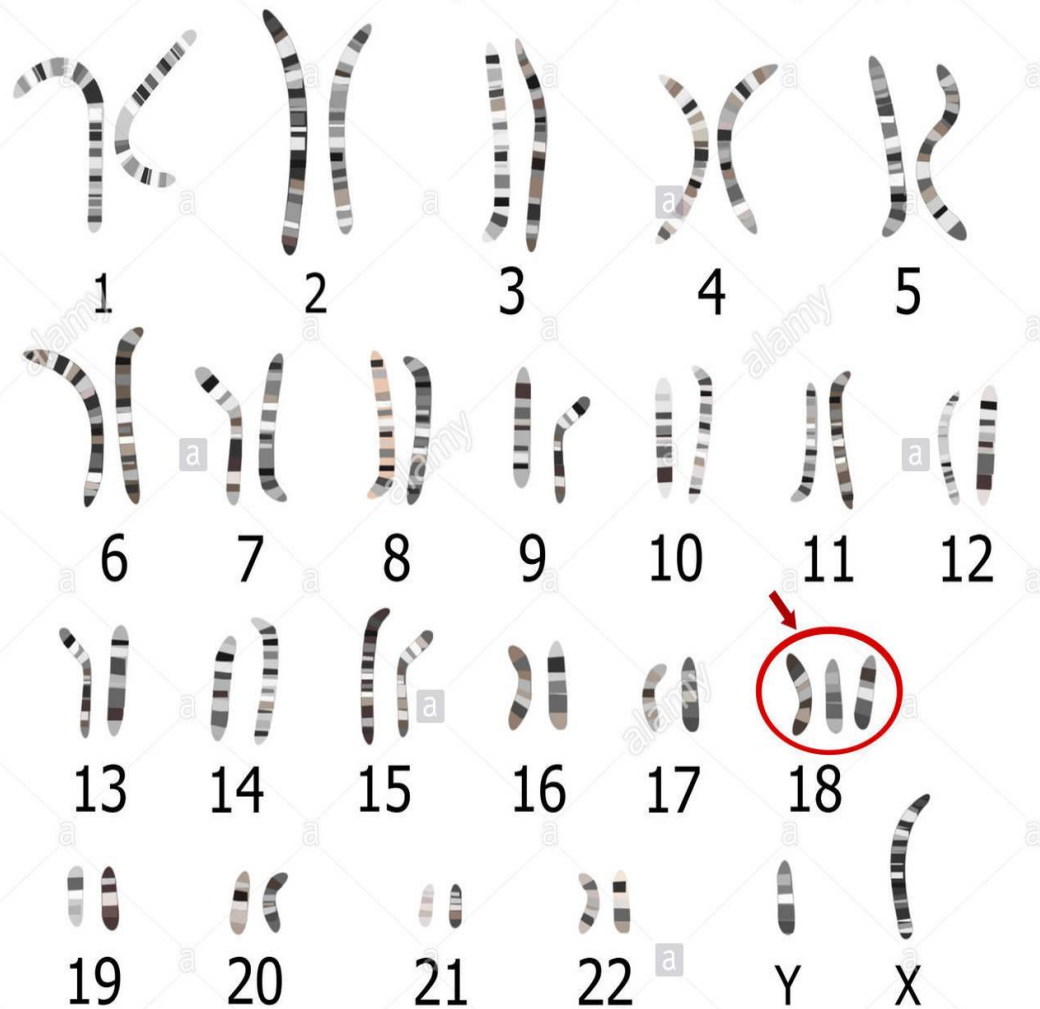
Прогноз

- В последние десятилетия имеется постоянная тенденция к увеличению продолжительности жизни больных с синдромом Дауна (до 70 лет), средний возраст – 50 лет. Прогноз зависит от наличия пороков развития ССС и ЖКТ
- На первом году жизни дети часто погибают от пневмоний и острого лейкоза
- Люди с синдромом Дауна обучаемы, способны жить самостоятельно, создавать семьи, овладевать различными профессиями



Синдром Эдвардса

Трисомия по 18 хромосоме, кариотип 47,XX,+18 или 47,XY,+18



Заболевание было описано в 1960 году английским генетиком Д. Эдвардсом

Частота встречаемости 1:7000 новорожденных, девочки болеют в 3 раза чаще. Большинство случаев заболевания – регулярная трисомия 18 хромосомы, мозаицизм и транслокационные формы встречаются редко

Прогноз неблагоприятный, средняя продолжительность жизни – 15 дней, дети погибают в возрасте до 3-5 месяцев, в редких случаях доживают до 5 лет

лет

Клиническая картина

Беременность осложняется угрозой прерывания и многоводием. Характерно несоответствие размеров плода сроку беременности – дети имеют очень низкую массу тела (2100 г)



Удлиненный череп, выступающий затылок, ретро- и микрогнатия, короткая шея

Характерная внешность

- Долихоцефалия, выступающий затылок, ступенеобразное западение лобных костей в области родничка
- Микрогнатия, скошенная назад нижняя челюсть, микростомия, высокое небо
- Короткие глазные щели, гипертелоризм, микроофтальмия
- Незаращение губы и неба
- Низко посаженные деформированные ушные раковины, слуховой проход сужен или отсутствует

Опорно-двигательный аппарат

- Широкая и короткая грудная клетка
- Аномальное развитие стопы (конская стопа, «стопа-качалка» - с выступающей пяткой и провисанием свода, деформация пальцев, гипоплазия ногтей)
- Флексорное положение кистей, при этом III и IV пальцы прижаты к ладони и частично перекрыты II и V пальцами
- Возможны камптодактилия, гипоплазия или аплазия лучевой кости, аплазия I пальца кисти
- Кожная синдактилия II и III фаланг стоп
- Косолапость
- Артрогриппоз





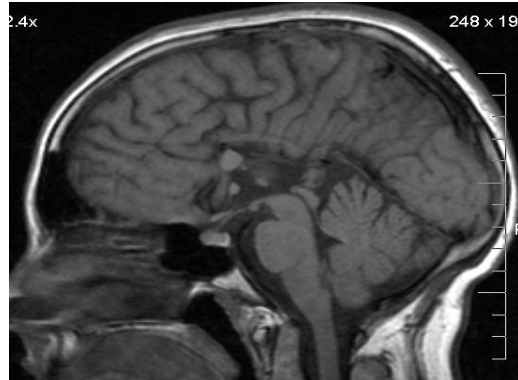
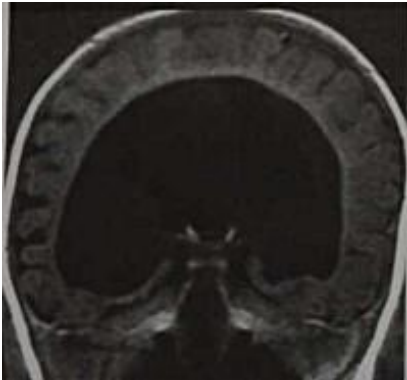
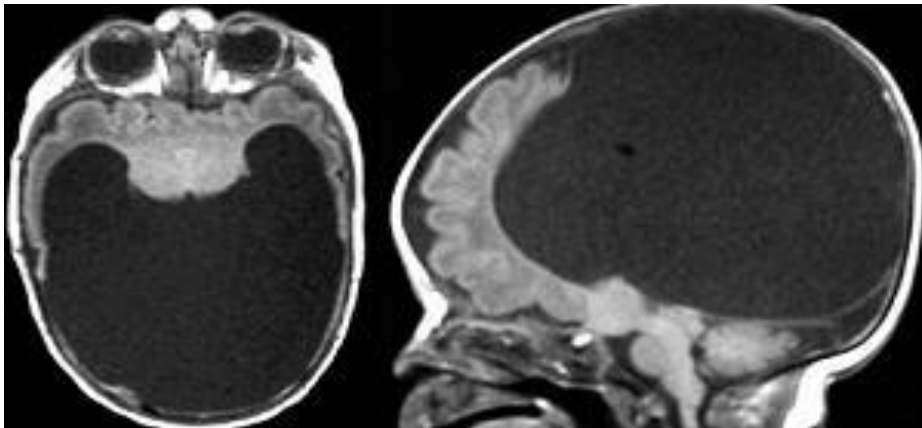
Пороки развития различных органов и систем

- ССС – дефекты МЖП и МПП, аплазия створок клапанов аорты и легочной артерии, незаращение артериального протока, коарктация аорты, тетрада Фалло, транспозиция крупных сосудов, «аорта-наездник» (на МЖП), синдром гипоплазии левых отделов сердца
- ДС – гипоплазия легких, аномальное деление на доли
- ЖКТ – атрезия пищевода, желчного пузыря и желчных ходов, незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, эктопия ткани поджелудочной железы, эвентрация диафрагмы, пупочная, диафрагмальная грыжи, синдром «черносливового живота» – Игла-Барретта (частичная аплазия прямых мышц живота), добавочная
- МПС – незаращение почек, удвоение почек и мочеточника, поликистоз, подковообразная почка, гидро- и мегалоуретер; крипторхизм, гипоспадия, гипертрофия клитора, расщепленная, двурогая матка



Поражение ЦНС

- Задержка психомоторного развития и умственная отсталость (в 100% случаев)
- Неонатальная гипотония, сменяющаяся гипертонусом
- Микроцефалия, гипоплазия мозжечка, агенезия или гипоплазия мозолистого тела, анэнцефалия, голопрозенцефалия, аномалии Арнольда-Киари и Денди-Уокера, менингоэнцефалоцеле и



Синдром Патау

Трисомия по 13 хромосоме, кариотип 47,XX,+13 или 47,XY,+13

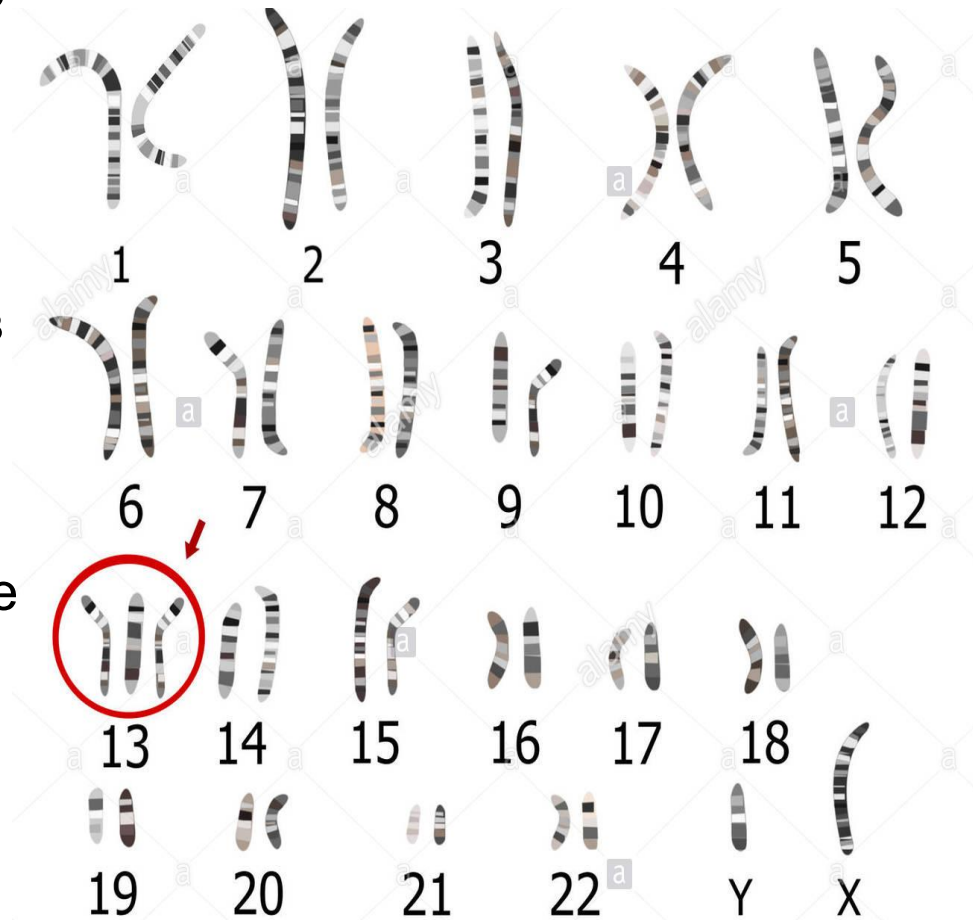
Заболевание было описано в 1960 году американским генетиком К. Патау

Частота встречаемости 1:6000 новорожденных, одинаково распространено у лиц обоих полов

В 85% - результат спонтанной мутации, 15% - транслокации. 13 хромосома крупнее 21, поэтому ее трисомия вызывает более тяжелые структурные нарушения в организме

Прогноз неблагоприятный, часть погибает внутриутробно, высокая младенческая смертность (90%), редко живут дольше 6 месяцев.

Средняя продолжительность жизни



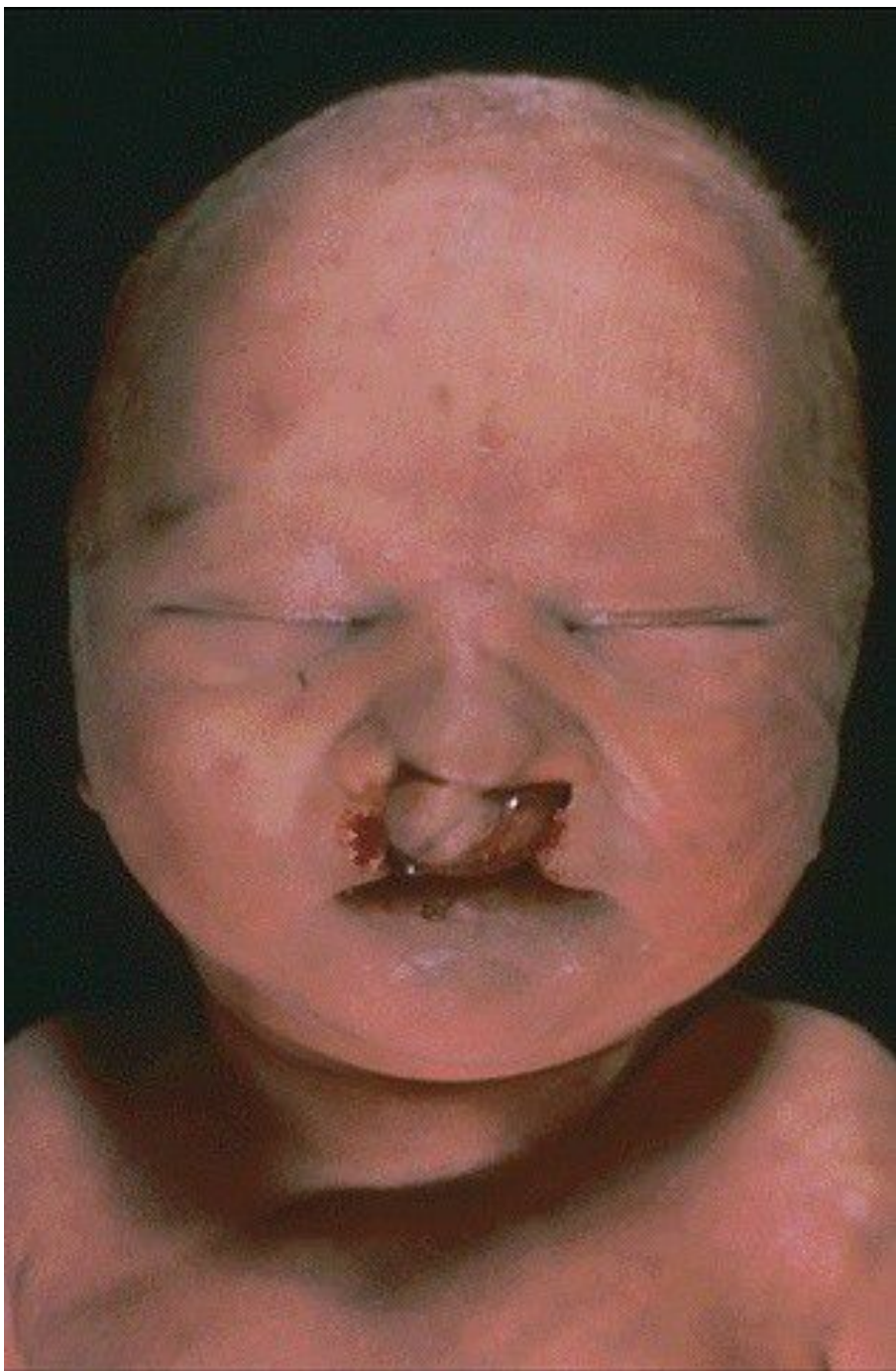
Клиническая картина

Беременность в половине случаев осложняется многоводием и угрозой прерывания (риск преэклампсии). Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (2500 г)



Характерная внешность

- Расщелины губы и неба, часто двухсторонние
- Микрофтальм, анофтальм, синофтальмия
- Низко расположенные ушные раковины
- Отсутствие или грубая деформация носа, хоботок
- Микрогения
- Дефект скальпа (аплазия кожи)
- Полидактилия кистей и стоп, выпуклые ногти, элевация I пальца стопы, «стопа-качалка», флексорное положение кистей



Пороки развития различных органов и систем

Всегда обнаруживаются пороки нескольких внутренних органов в различных комбинациях.

- ЦНС – аринэнцефалия, голопрозэнцефалия, микроцефалия, агенезия и гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка (чаще червя), аплазия зрительных нервов и трактов
- Глазное яблоко – микрофтальмия, колобома радужки, анофтальмия, помутнение хрусталика
- ССС – дефекты МПП и МЖП, пороки крупных сосудов (декстрапозиция аорты), декстракардия, капиллярные гемангиомы кожи
- ЖКТ – незавершенный поворот кишечника, подвижная слепая кишка, гетеротопия фрагментов селезенки в поджелудочную железу, дивертикул Меккеля
- МПП – поликистоз почек, повышенная дольчатость, гидронефроз, гидро- и мегалоуретер, атрезия и стеноз мочеточника, его удвоение; крипторхизм, гипоплазия полового члена, гипоспадия, удвоение матки и влагалища, двурогая матка

Диагностика

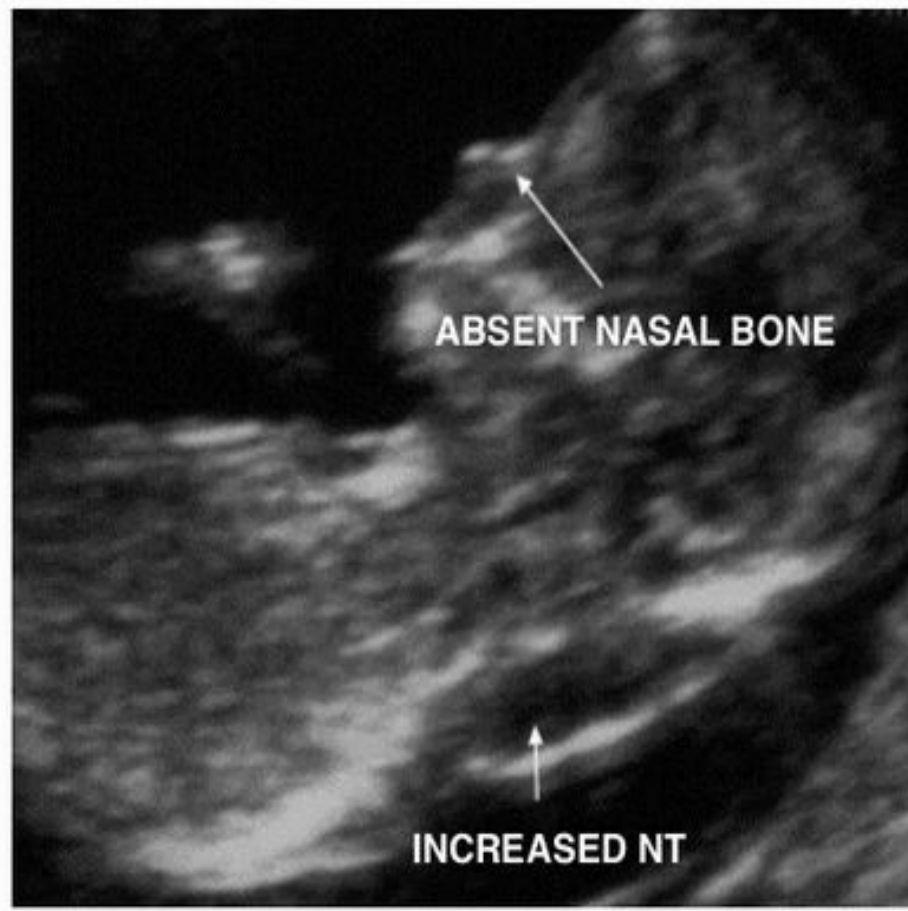
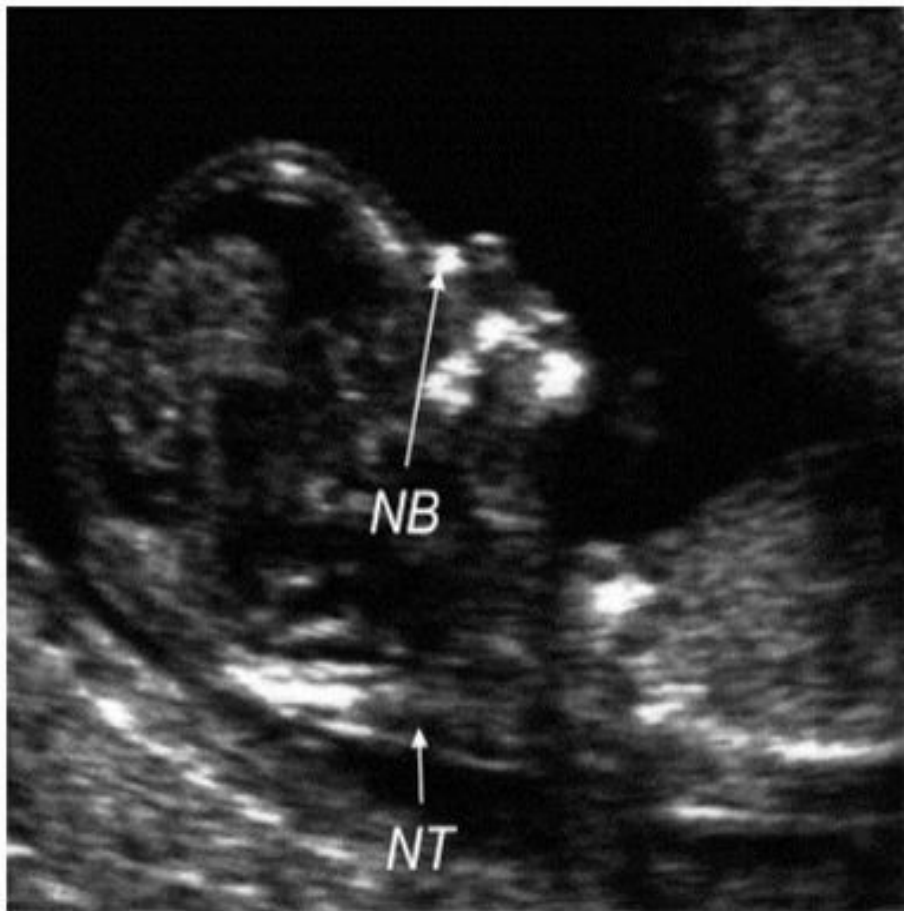
Диагноз трисомии ставится только на основе цитогенетических исследований (кариотипирование), с помощью других методов можно обнаружить и определить тяжесть аномалий

Комбинированный тройной тест первого триместра беременности

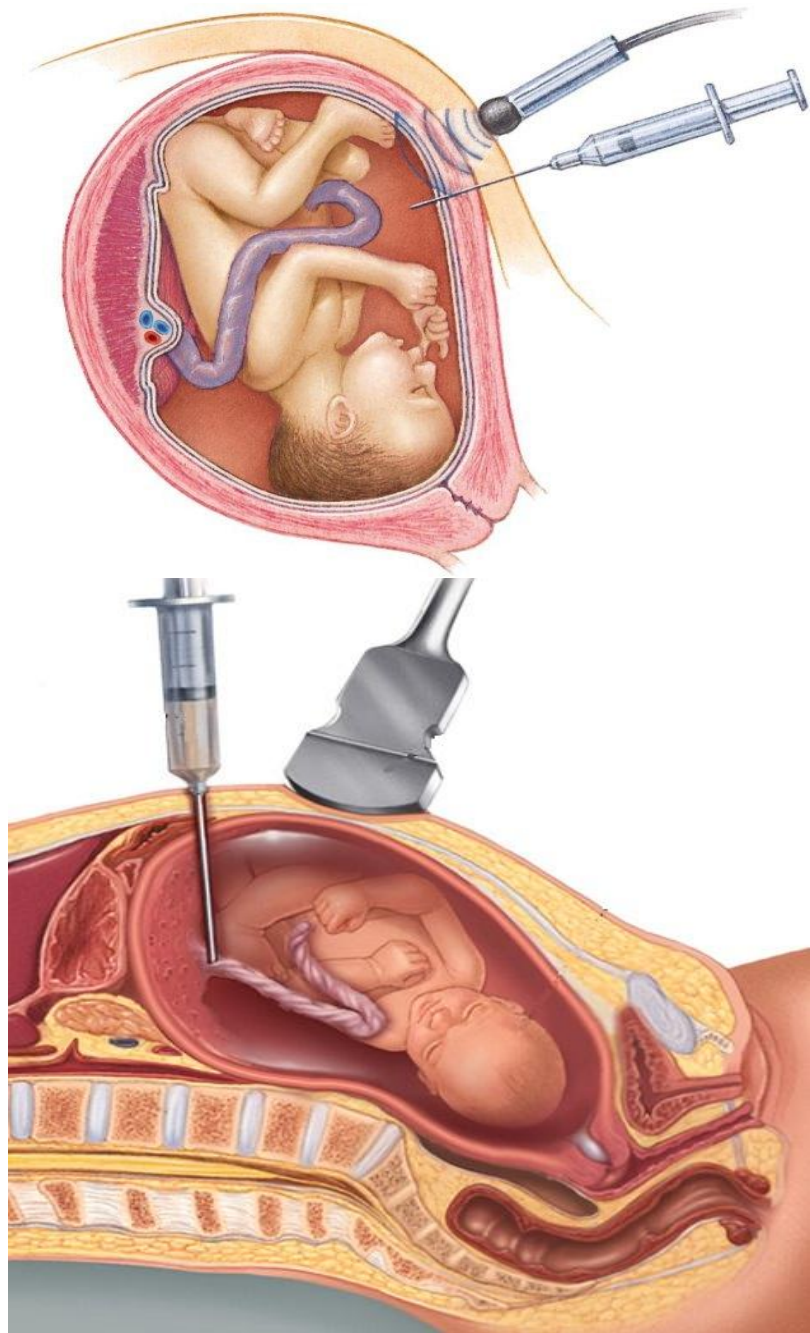
При сроке беременности от 11 до 14 недель женщина проходит комплексную пренатальную диагностику нарушений развития ребёнка, включающей УЗИ и определение материнских сывороточных маркёров с последующим программным комплексным расчётом индивидуального риска рождения ребёнка с хромосомной патологией.

Расчёт риска производится по трём показателям:

- количество ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)
- количество свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ)
- ультразвуковые признаки (увеличение объёма жидкости в воротниковом пространстве, укорочение костей носа, укороченные кости голени, изменение структур мозга и другие)



В результате проведённого скрининга формируется группа риска беременных с повышенной вероятностью рождения больного ребенка. На втором этапе в группе риска проводится инвазивная процедура для получения плодного материала. В полученных образцах ткани плода проводится определение хромосомного набора.



- Амниоцентез – пункция оболочки околоплодного пузыря с целью забора околоплодных вод и анализа клеток плода, содержащихся в водах. Наиболее информативен в сроке 16-19 недель
- Хорионбиопсия – метод забора ворсин хориона тонкой иглой под контролем УЗИ и дальнейший подсчет количества хромосом в его клетках. Выполняется до 14 недель, после 14 недель – плацентобиопсия
- Исследование пуповинной (кордовой) крови – кордоцентез – наиболее точный метод. Обычно производится параллельно с амниоцентезом, не ранее 18 недель

Тройной тест второго триместра беременности

При сроке беременности от 16 до 18 недель производится биохимическое исследование крови женщины, при котором оцениваются следующие показатели:

- количество α -фетопротейна (альфа-ФП)
- количество свободной β -субъединицы хорионического гормона человека (бета-ХГЧ)
- количество свободного эстриола

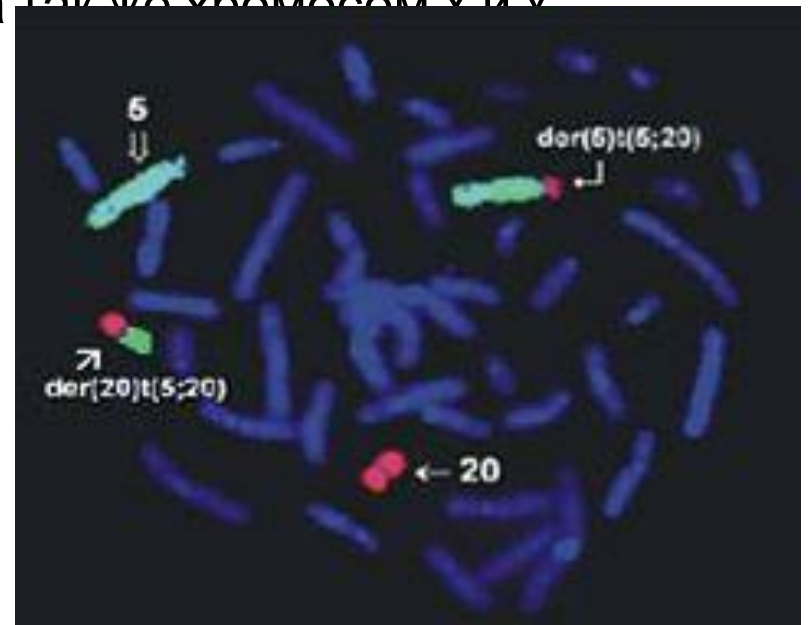
При сроке беременности от 18 до 21 недели беременная женщина направляется на УЗИ-исследование для исключения поздно манифестирующих врождённых аномалий развития плода

В третьем триместре, при сроке беременности от 30 до 34 недель, УЗИ проводится по месту наблюдения беременной женщины



Неинвазивные методики

- ДОТ-тест (диагностика основных трисомий) - из крови матери выделяют свободно циркулирующие ДНК плода.
- Пренатальный FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация) – на клетки воздействуют специфическими генетическими маркерами (зондами), меченными флуорохромной краской, затем анализируют при помощи люминесцентного микроскопа. В местах прикрепления зондов видно свечение. Начиная с 10-12 недели беременности при анализе околоплодных вод можно диагностировать хромосомные болезни неродившегося ребёнка - во время одного исследования определяется изменение числа 13, 18, 21 хромосом, а также хромосом Y и X.



Лечение

- Лечение комплексное и неспецифическое
- Хирургическая коррекция пороков развития проводится в первые 6 месяцев жизни (ССС, ЖКТ, врожденная катаракта, ДАН)
- Медикаментозная симптоматическая терапия
- Сбалансированная диета, активный образ жизни
- Применение упражнений по развитию мелкой моторики, регулярные занятия с логопедом-дефектологом, разработка индивидуальных физических упражнений, массаж, гимнастика



Музыкотерапия



Медико-генетическое консультирование

