

# ГЕННЫЕ и хромосомные БОЛЕЗНИ



# ПЛАН ЛЕКЦИИ

**1. Характеристика и классификация генных болезней**

**2. Ферментопатии, болезни связанные с нарушением:**

**аминокислотного обмена:**

- Фенилкетонурия (ФКУ)
- Альбинизм

**углеводного обмена**

- Галактоземия

**липидного обмена**

- Тея-Сакса
- Нимана-Пика

**минерального обмена**

- Вильсона-Коновалова

**пуринового обмена (нуклеиновых кислот)**

- Леша-Найхана

**ферментов репарации**

- Пигментная ксеродерма

**3. Характеристика и классификация хромосомных болезней.**

**4. Болезни, обусловленные изменением структуры хромосом:**

- синдром «кошачьего крика»
- хронический миелолейкоз

**5. Болезни, обусловленные изменением числа хромосом:**

а) анеуплоидии по аутосомам

- **13** (синдром Патау);
- **18** (синдром Эдвардса);
- **21** (синдром Дауна);
- трисомия **9p**

б) анеуплоидии по половым хромосомам

- моносомии (Шершевского – Тернера);
- полисомии:
- трисомия XXX;
- синдром Клайнфельтера (XXY);

# 1. Характеристика и классификация генных болезней (ГБ)

ГБ обусловлены -  
генными мутациями

СТРУКТУРНЫХ ГЕНОВ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕНОВ

ВЫДЕЛЯЮТ

Моногенные болезни  
(1 мутантный ген)

Полигенные болезни  
(сочетание нескольких генов)

Моногенные болезни самая многочисленная группа наследственной патологии. Описано более 7000 болезней (например, фенилкетонурия, гемофилия, галактоземия серповидноклеточная анемия и др.).

Полигенные болезни – болезни с наследственной предрасположенностью, или мультифакториальные болезни (например, рак, сахарный диабет, шизофрения, эпилепсия, ишемическая болезнь сердца, гипертония и др.)

Генные болезни – это болезни, вызываемые генными мутациями, т.е. молекулярными изменениями на уровне ДНК.

Генные болезни передаются из поколения в поколение, в соответствии с законами Менделя, в то время как большинство хромосомных болезней, обусловленных анеуплоидиями, вообще не наследуются, т.к. вызывают летальный эффект.

Генные болезни – это группа заболеваний, проявляющихся наследственными дефектами обмена веществ – *ферментопатиями*.

Генные болезни обусловлены двумя видами изменений белковых продуктов.

**Первая группа** болезней обусловлена мутациями структурных генов. Это приводит к **качественным** изменениям белковых молекул, т.е. к наличию у больных аномальных белков (например, аномальные гемоглобины).

**Вторая группа** заболеваний характеризуется **количественными** изменениями содержания нормального белка в клетке (повышенное или пониженное), что обусловлено чаще всего мутациями функциональных генов, т.е. связано с нарушением регуляции работы генов.

Эти нарушения могут осуществляться на различных уровнях:

*претранскрипционном* (уменьшение или увеличение числа копий генов), *транскрипционном* (генетические дефекты в спейсерах, интронах, регуляторных белках могут приводить к нарушению транскрипции всего гена и к изменению объема синтеза соответствующего белка), *процессинга* (нарушение на уровне рестрикции и сплайсинга), *трансляционном* (нарушение на уровне непосредственной сборки белковой молекулы в рибосоме) и *посттрансляционном* (нарушение на уровне комплектации белковой молекулы).

Начало патогенеза любой генной болезни и его ключевая точка связаны с первичным эффектом мутантного аллеля, поэтому принципиальные звенья патогенеза генных болезней можно представить следующим образом:

мутантный аллель → патологический первичный продукт (качественно или количественно) → цепь последующих биохимических процессов → клетки → органы → организм. Это главная и общая закономерность развития генных болезней при всем их многообразии.

Вещества, накапливающиеся в результате отсутствия или снижения активности ферментов, либо сами оказывают токсическое действие, либо включаются в цепи вторичных обменных процессов, в результате которых образуются токсические продукты.

Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2-4%.

# Механизм возникновения генных болезней

**ГЕН** в организме реализуется по такой

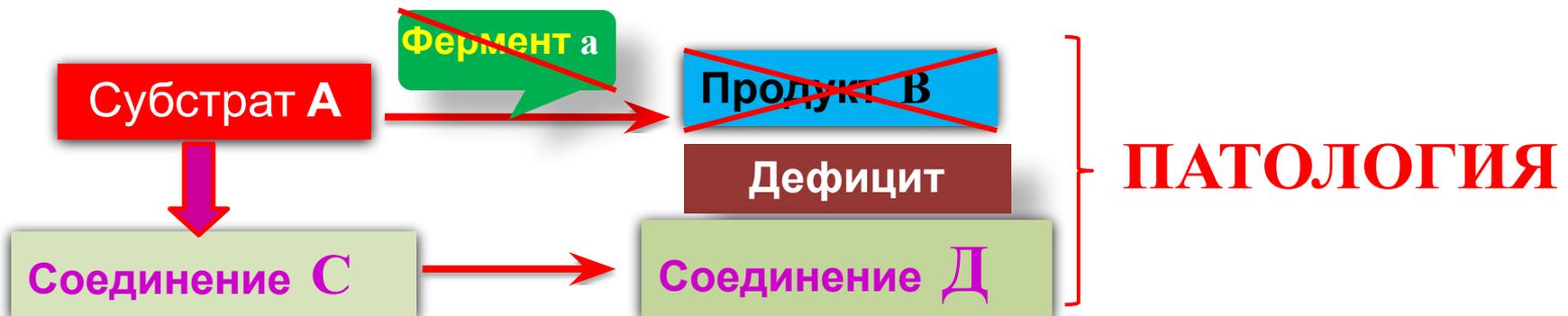
**ГЕН** → **ФЕРМЕНТ** **системе:** **БИОХИМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ**

Повреждение этой системы приводит к развитию наследственных болезней обмена веществ (**ФЕРМЕНТОПАТИЙ**)

**В НОРМЕ** биохимическая реакция протекает по схеме:



При дефекте **фермента а** эта реакция нарушается



# 1. Нарушения аминокислотного обмена

## 1. Фенилкетонурия (ФКУ)

**Тип наследования аутосомно-рецессивный**

встречается с частотой 1:6000-1000, наследуется по аутосомно-рецессивному типу; больные – рецессивные гомозиготы (**aa**). Мутантный ген, отвечающий за синтез фермента фенилаланингидроксилазы, картирован (12q24) и секвенирован (определена последовательность нуклеотидов). Лocus фенилкетонурии (фенилаланингидроксилазы) расположен в длинном плече хромосомы 12 (12q22-24).

# В НОРМЕ биохимическая реакция протекает по схеме:

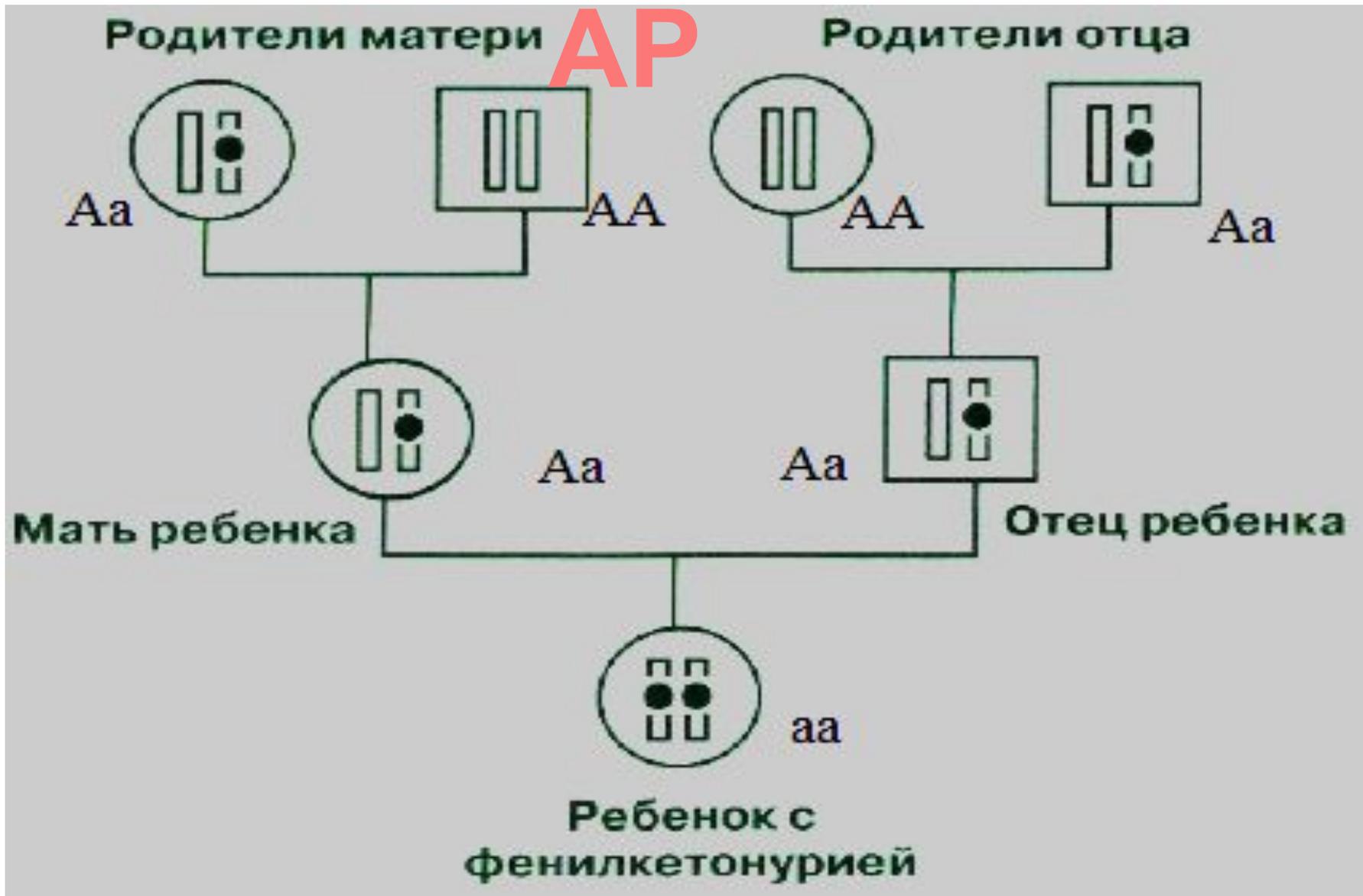


При нарушении активности фермента

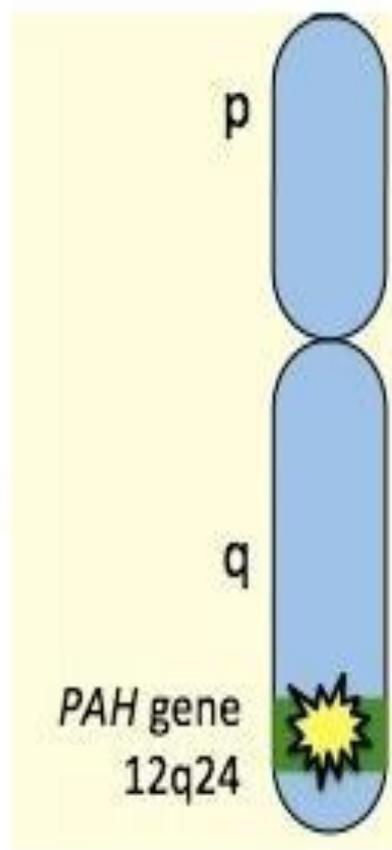
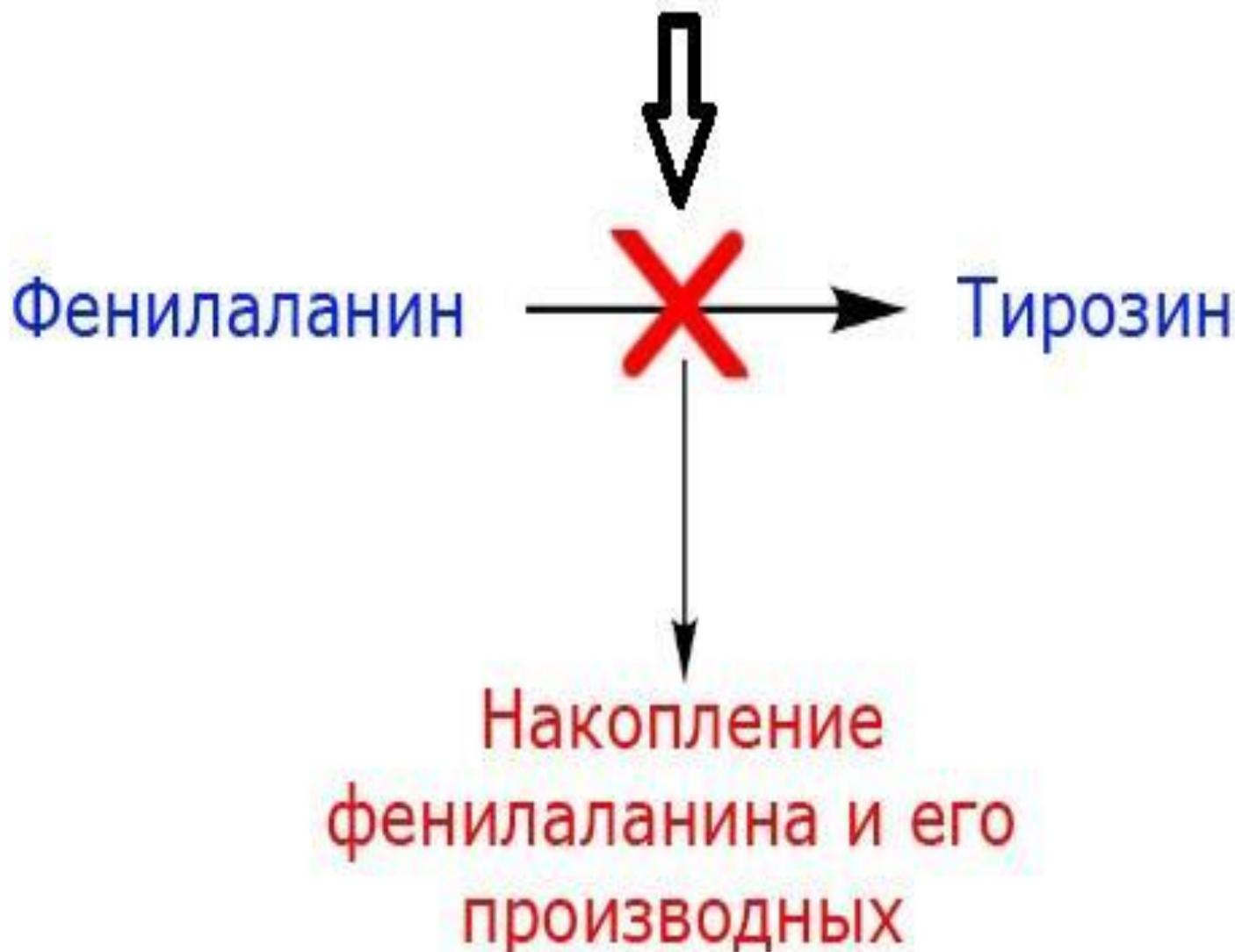


# Тип наследования -

АР

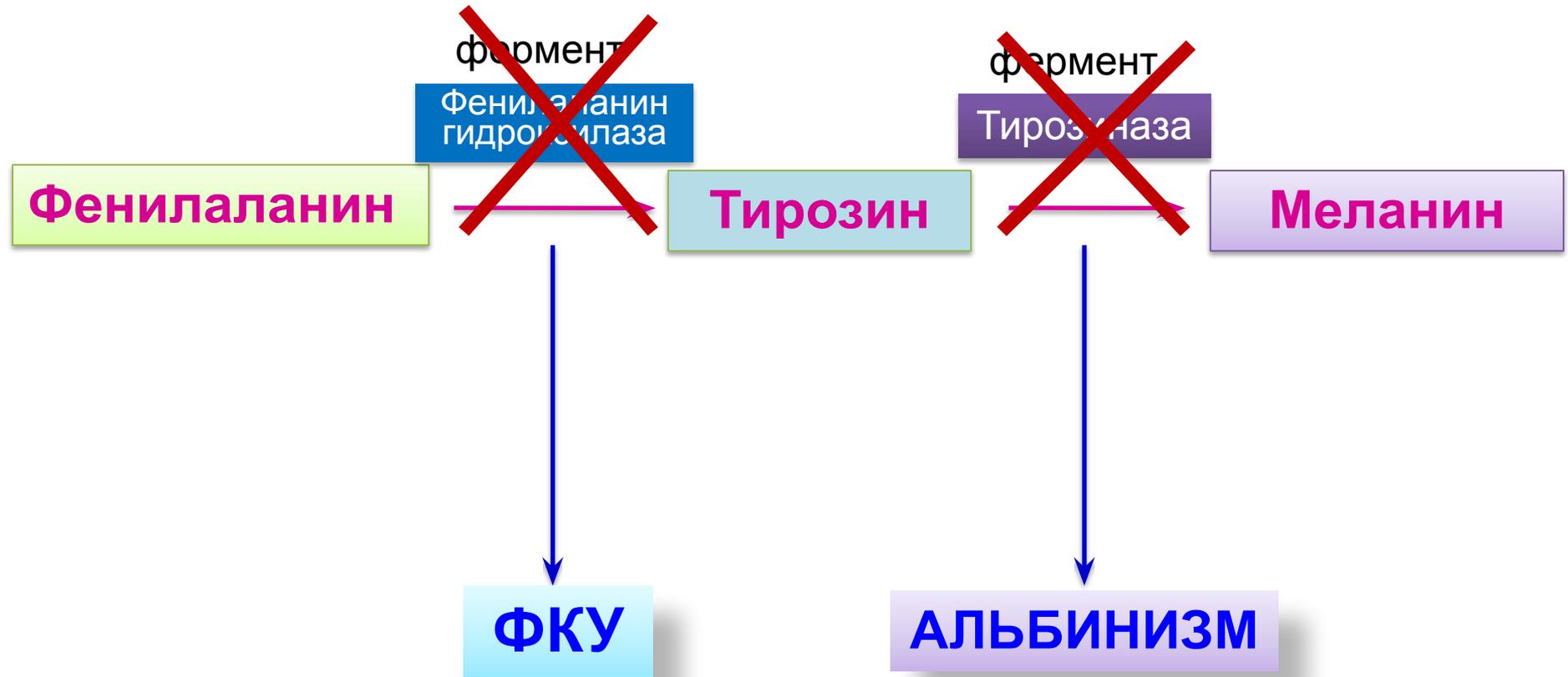


# Дефицит фенилаланингидроксилазы



# В НОРМЕ биохимическая реакция протекает по схеме:

схеме:



В Донецке **1 : 5 420**

**1 : 5 000**  
**1 : 25 000**

# Фенотипические

## проявления

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми и в первые месяцы в связи с поступлением фенилаланина с молоком матери (обычно в возрасте 2-6 мес.) развиваются клинические проявления.

Фенилпировиноградная кислота – нейротропный яд, в результате чего повышается возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки, у 60% больных отмечают идиотию, у 10% - слабо выраженную степень олигофрении.

Дети с запозданием начинают ходить и сидеть. Поза больного и походка очень своеобразны. Они стоят, широко расставив ноги, согнутые в коленях и тазобедренных суставах, сидят в «позе портного» - поджав ноги. Характерен «мышинный запах», связанный с выделением ФПВК. Позже отмечают умственную отсталость, микроцефалию. Поскольку нарушение обмена фенилаланина ведет к снижению уровня тирозина, одно из фенотипических проявлений фенилкетонурии - снижение уровня или прекращение образования меланина, поэтому уменьшена пигментация кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз. Без лечения умственная отсталость может достигать тяжелой степени.

# Фенотипические

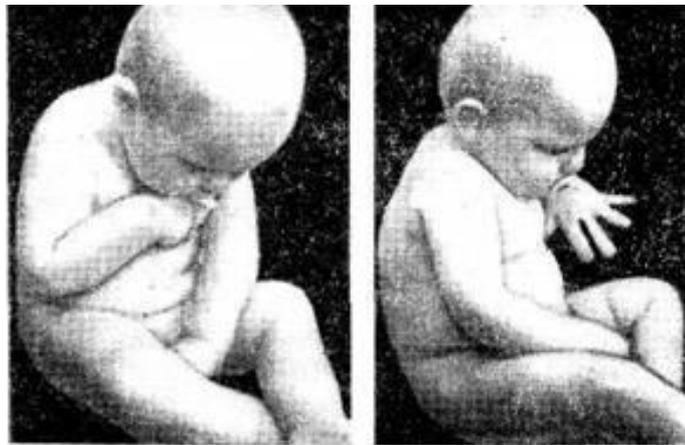
## проявления

«Поза портного»

Характерен «мышинный запах»,

Умственная отсталость, микроцефалия,

светлые волосы и глаза



# Диагностика

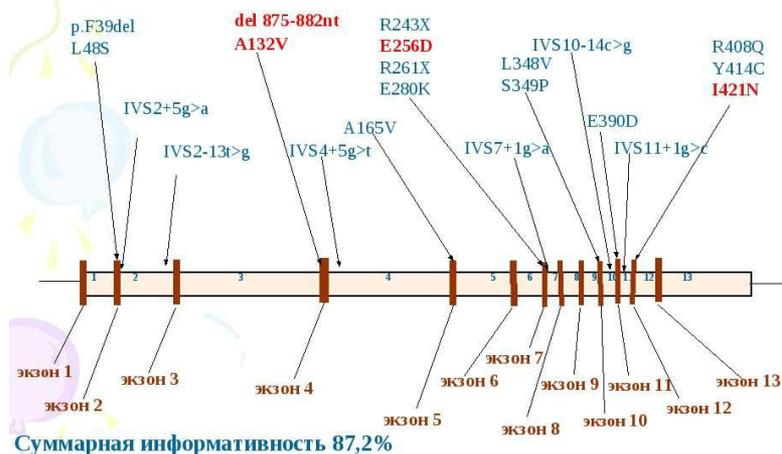
осуществляется биохимическими методами:

в моче ФПКВ, в крови – высокое содержание фенилаланина.

Возможна пренатальная диагностика (амниоцентез или хорионбиопсия). Производят выявление гетерозиготного носительства патологического гена.



## Структура гена PAH и локализация обнаруженных мутаций в гене PAH



Эффективным методом лечения является диетотерапия (в течение **7-10** лет) для предотвращения необратимых поражений мозга.

# Альбинизм

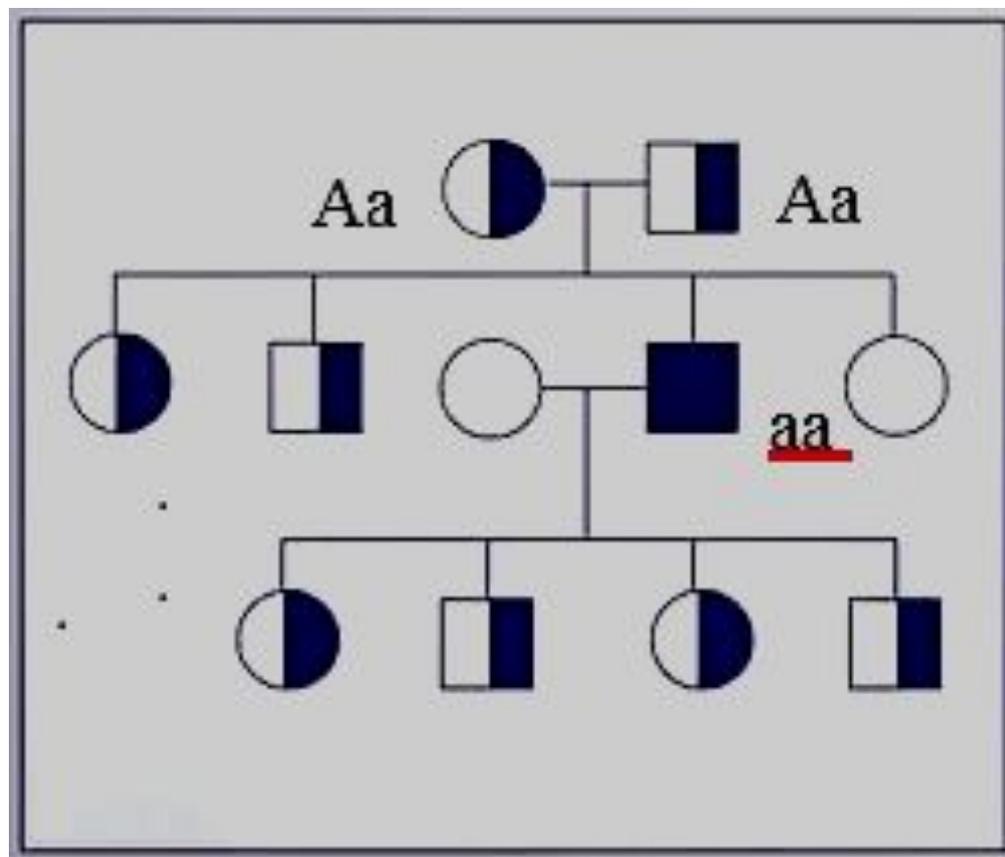
При этом заболевании в коже не образуется пигмент **меланин**.

Первичным биохимическим дефектом является недостаточность фермента **тирозинызы**, в результате чего блокируется превращение тирозина в меланин.

Альбинизм встречается в разных популяциях с частотой – от **1:5000** до **1:25000**. Наиболее распространенная его форма – глазокожный тирозиназонегативный альбинизм – наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген ОАЗ, **OAR** картирован **6q13-q15**.



# Альбинизм наследуется по аутосомно-рецессивному типу



# Фенотипические проявления

Основным клиническим проявлением альбинизма в любом возрасте являются отсутствие меланина в клетках кожи (молочно-белый ее цвет), очень светлые волосы, светло-серая или светло-голубая радужная оболочка глаз, красный зрачок, повышенная чувствительность к УФ-облучению (вызывает воспалительные заболевания кожи). У больных на коже отсутствуют какие-либо пигментные пятна, снижена острота зрения. Иногда отмечается снижение интеллекта, глухонемота, пороки развития.

Диагностика заболевания не представляет затруднений.



## 2. Нарушения углеводного обмена

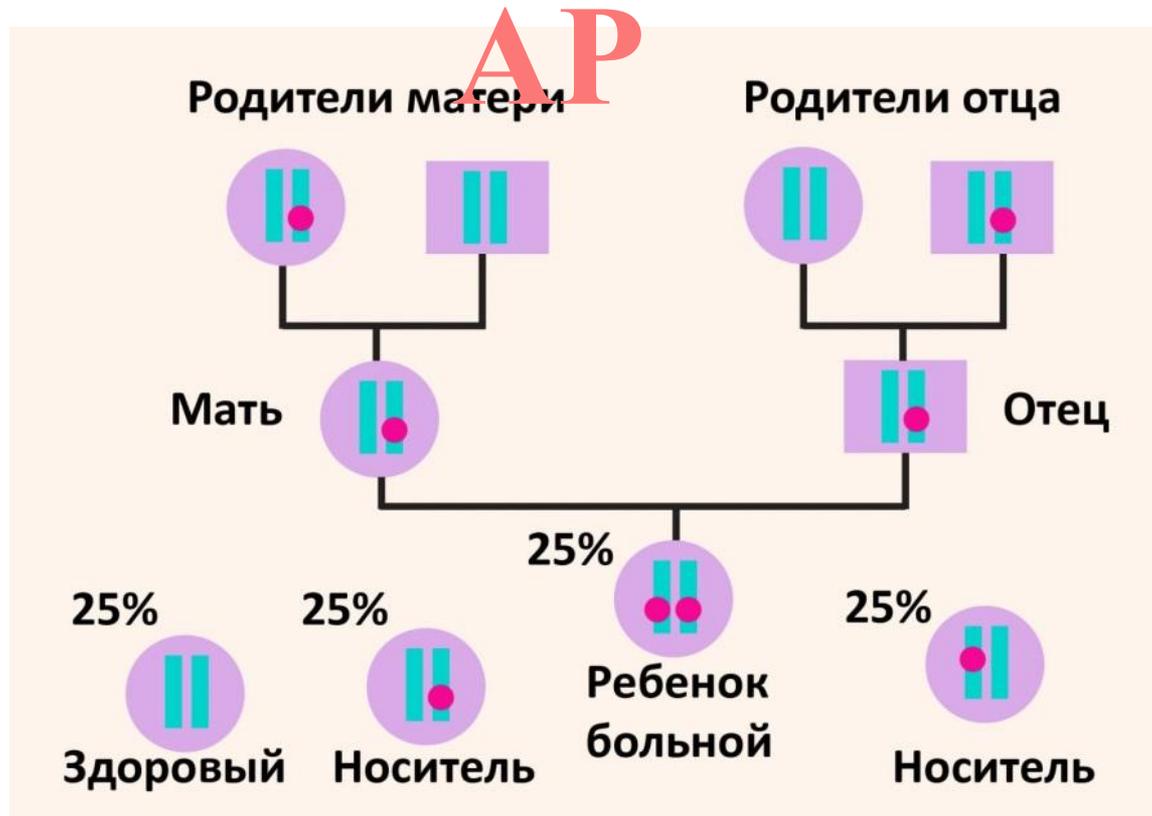
# Галактоземия

Заболевание связано с отсутствием или резким снижением активности фермента **галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (Г-1-ФУТ)**, катализирующего галактозо-1-фосфат в глюкозу (уридиндифосфогалактозу) и проявляется в виде тяжелого поражения печени, глаз и нервной системы.

Классическая галактоземия обусловлена мутацией структурного гена, поэтому измененный фермент (ГАЛТ) лишен нормальной функции.

Галактоземия встречается среди новорожденных с частотой **1:20000**, а частота гетерозиготного носительства составляет **1:268**

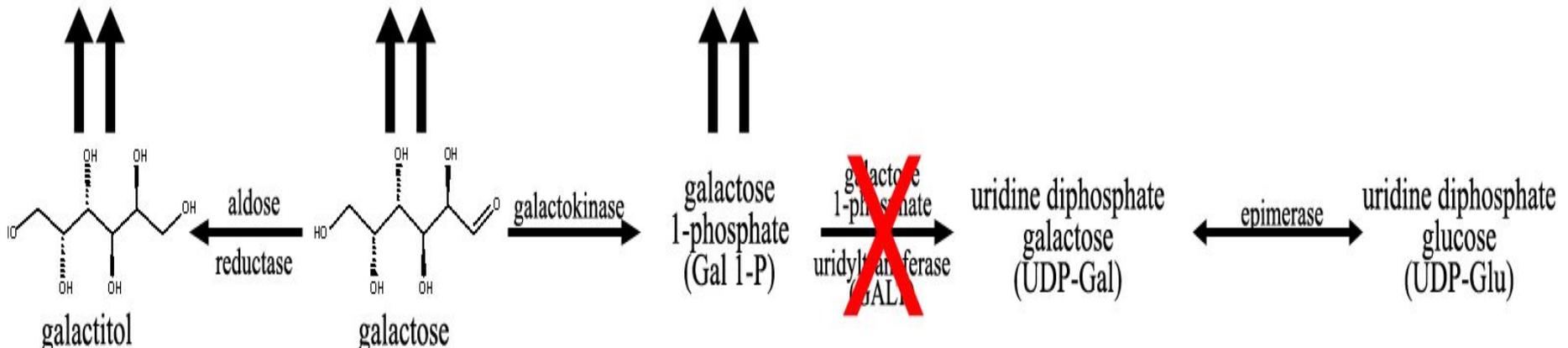
# Тип наследования



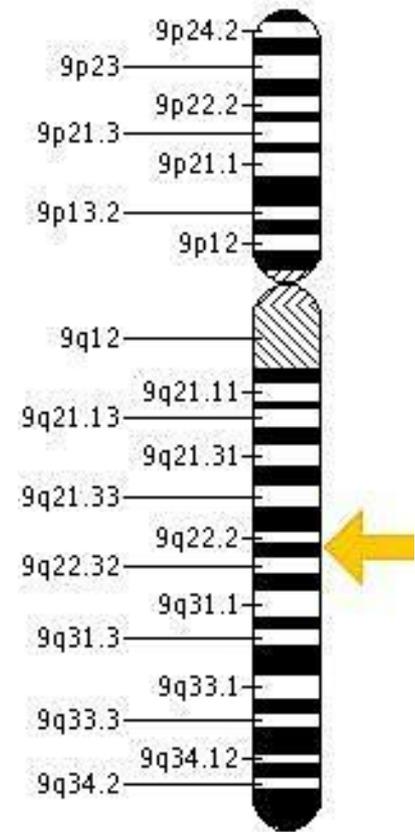
**больные (aa) 25%**

# Патогене

Лактоза — главный углевод молока — представляет собой дисахарид, содержащий галактозу и глюкозу. В пищеварительных маршрутах она гидролизуется кишечной лактазой. В норме всосавшаяся галактоза в печени превращается в глюкозу. Первой реакцией на этом пути является фосфорилирование галактозы с образованием галактозо-**1**-фосфата под действием фермента **галактокиназы**, кодируемой геном, расположенным на **17**-й хромосоме:



На следующем этапе галактозо-**1**-фосфат превращается в глюкозо-**1**-фосфат под действием фермента **ГАЛТ**, ген которого расположен на **9**-й хромосоме:



При недостаточности галактокиназы галактоза накапливается в крови и тканях. В хрусталике глаза она под действием альдозоредуктазы превращается в галактитол — сахар, для которого хрусталик непроницаем. В результате происходит чрезмерная гидратация, которая на фоне снижения количества глутатиона в хрусталике обуславливает развитие катаракты.

В результате недостаточности фермента **(Г-1-ФУТ)** происходит накопление галактозы и галактозо-**1**-фосфат в крови и разных тканях, которые оказывают токсическое действие на организм.

Для галактоземии характерна гипогликемия **(снижение сахара в крови)**, кроме поражения ЦНС, повышенная концентрация галактозы в спинномозговой жидкости вызывает отек мозга, эритроциты больного поглощают меньше кислорода, что ведет к их гемолизу **(разрушению)** и развитию анемии.

Заболевание развивается после рождения при вскармливании ребенка молоком. Основными симптомами заболевания являются: желтуха новорожденных, рвота, понос с обезвоживанием организма, умственное недоразвитие, гепатоспленомегалия **(увеличение печени и селезенки)** с циррозом.

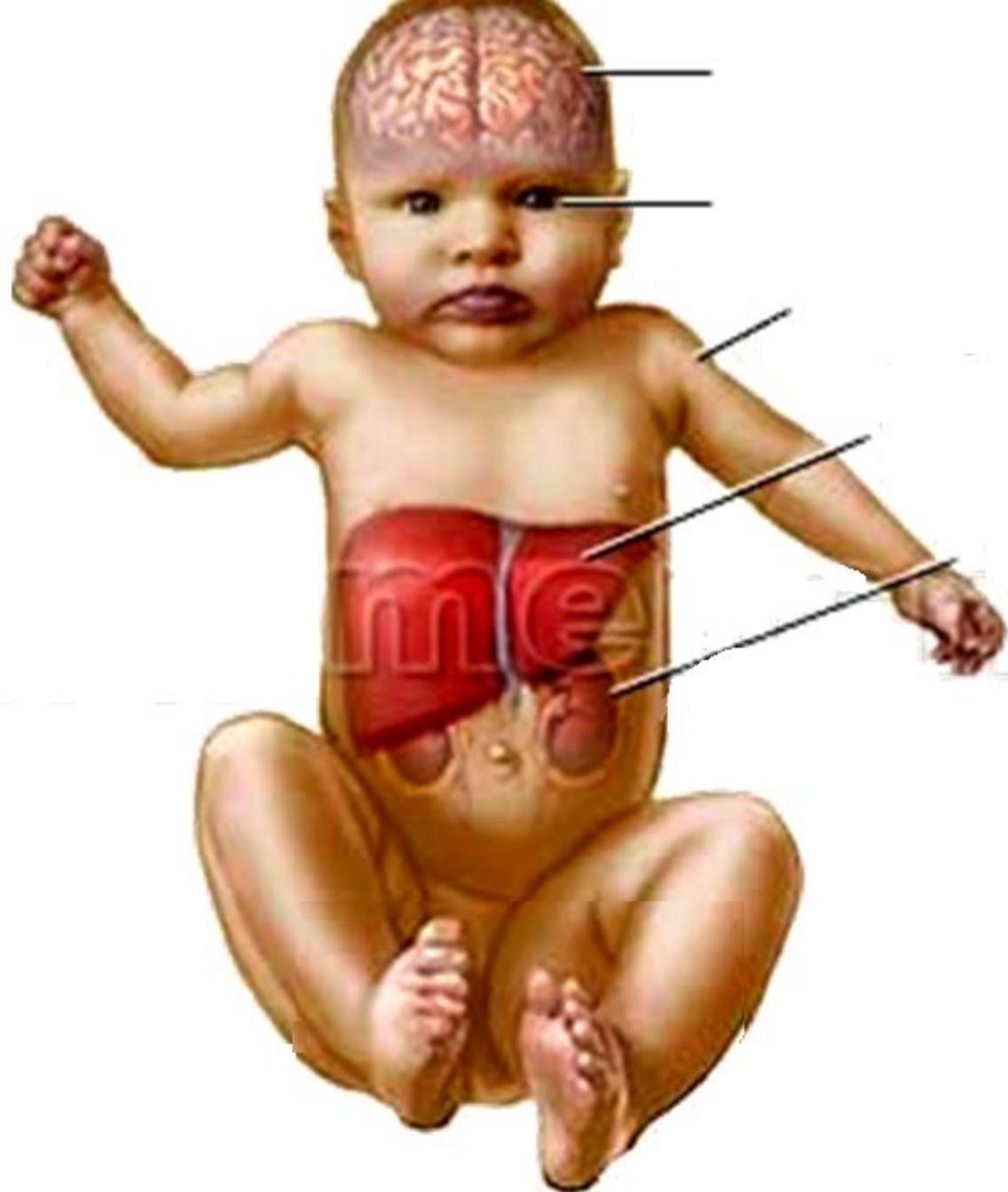


**У новорожденных:**  
**желтуха, судороги,**  
**рвота, диарея,**  
**умственная отсталость.**



**Без лечения больные погибают,**  
**у выживших –**  
**умственная отсталость и**  
**катаракта**

**Лабораторная диагностика:**  
**биохимические исследования**



**Повреждение головного  
мозга**

**Х**

**Печеночный  
цирроз**

**Повреждение  
почек**

**Гипербилирубинемия**

## 3. Нарушения липидного обмена

### Болезнь Тея-Сакса

Это наследственное заболевание, развивается в результате отсутствия активности фермента кетозо-**1**-фосфат-альдалаза. Относится к группе лизосомных болезней накопления. Характеризуется наличием вакуолизированных лимфоцитов в крови, **Накопление сфинголипидов в нервных клетках** приводит к тяжелым поражениям нервной системы.



Частота встречаемости

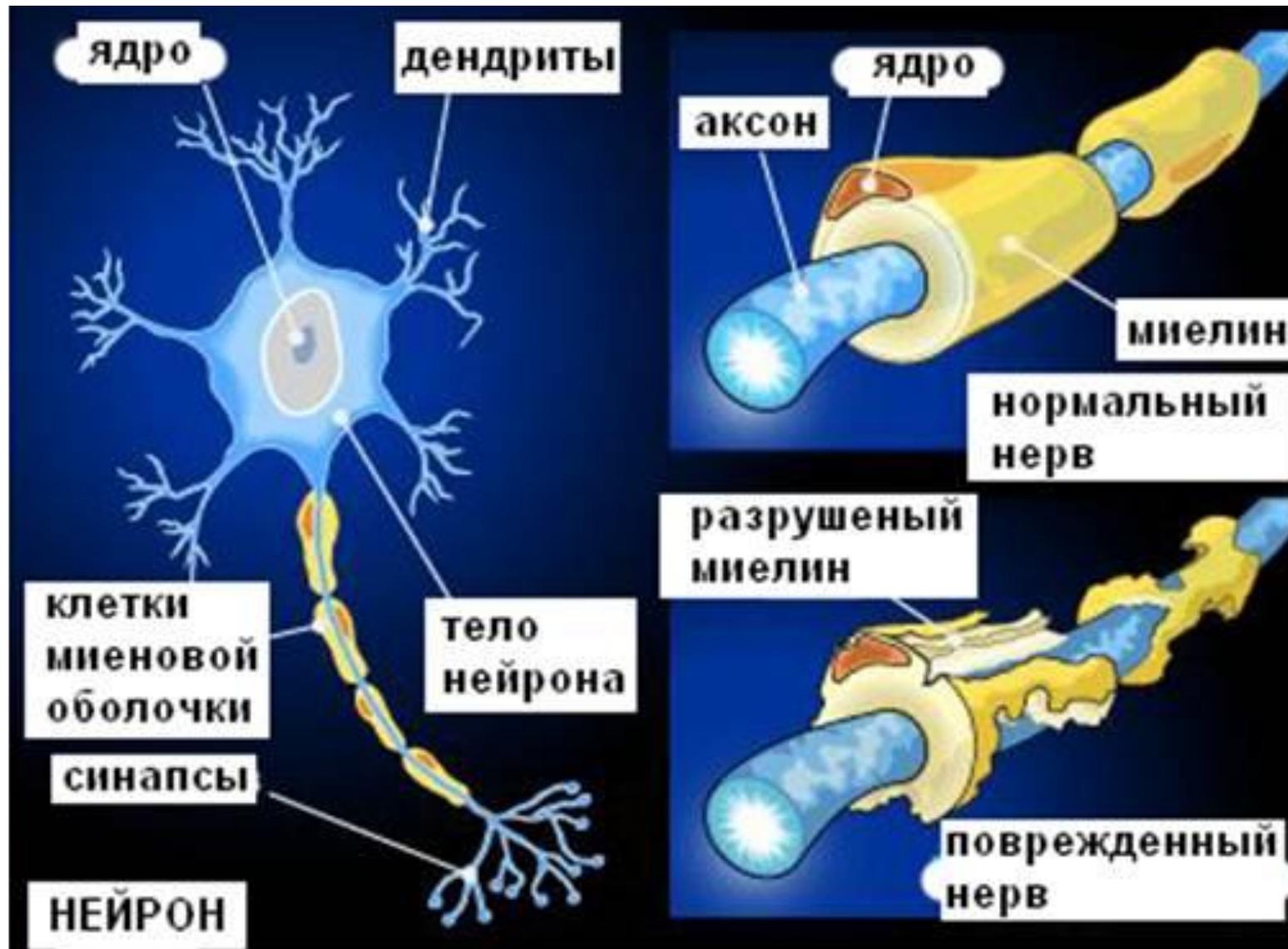
**1:250 000**

среди евреев-ашкенази

**1:4 000**

**смерть наступает в 2-4 года**

Заболевание вызвано мутацией в гене **HEXA**, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу фермента гексозаминидазы **A** и находится на длинном плече хромосомы **15**.



Наследуется по **аутосомно-рецессивному** типу с частотой **1:250000**,

а среди евреев-ашкинази – **1:3600** новорожденных.

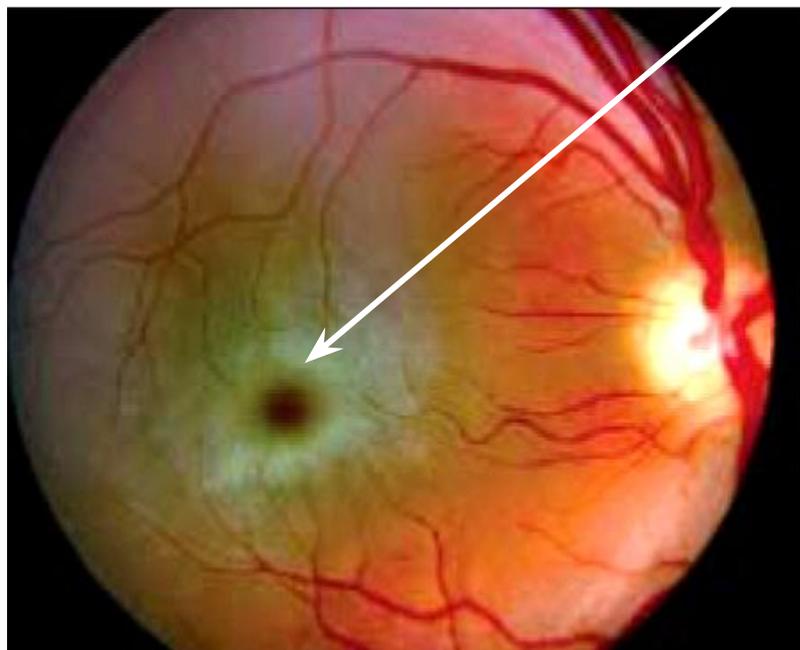
Новорождённые с данным наследственным заболеванием в первые месяцы жизни развиваются нормально. Заболевание проявляется на первом году жизни, чаще в возрасте **4-6** месяцев в виде резкого отставания психического развития, снижение зрения с последующей **слепотой**, дегенерацией интеллекта до **идиотии**, судорожных припадков, **параличей**.

# Фенотипические проявления:

атрофия зрительных нервов,

слепота, слабоумие,

на **глазном дне** СИМПТОМ ВИШНЕВОЙ КОСТОЧКИ,



**Заболевание развивается медленно:**

к концу **1-го** года – **слепота,**

постепенная **обездвиженность, судороги**

в **2-4** года - **смерть**

# Лабораторная диагностика:

## Биохимические реакции



# Синдром Марфана

Наследственная доминантная болезнь соединительной ткани. Синдром клинически идентифицировал В. Марфан в **1886** г.

Причиной синдрома Марфана являются мутации в гене фибриллина (локализация в хромосоме **15q21**). Уже выявлено несколько типов мутаций (в основном миссенс), ведущих к нарушению синтеза фибриллина. Обнаружение связи гена фибриллина с синдромом Марфана дает возможность проводить молекулярно-генетическую диагностику, в том числе пренатальную.

Симптоматика синдрома Марфана многосистемная и разнообразная: от легких форм, трудноотличимых от нормы, до инвалидизирующего течения.

Частота синдрома Марфана в популяции равна **1:10 000- 1:15 000**. Популяционных и этнических различий в частоте и клинической картине болезни не отмечено.

Синдром Марфана - типичная аутосомно-доминантная болезнь, хорошо изученная в клинико-генетическом плане. Клинический полиморфизм выражен очень ярко, но его причины неясны. Разницы в клинической картине случаев, унаследованных от больных родителей, и спорадических случаев нет. С увеличением возраста отца (особенно после **35** лет) повышается вероятность рождения ребенка с синдромом Марфана.

Наиболее специфичными для синдрома Марфана являются **нарушения скелета, вывих хрусталика, сердечно-сосудистые изменения, эктазия твердой мозговой оболочки.**

1. Мышечно-скелетная система: арахнодактилия (длинные, тонкие, «паучьи» пальцы, высокий рост, длинные конечности, деформация позвоночника (сколиоз, грудной лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная» грудь или оба варианта), ненормальная подвижность суставов (гиперподвижность, врожденные контрактуры или оба варианта), плоская стопа, высокое арковидное небо, недоразвитие вертлужной впадины, мышечная гипотония.

2. Глаза: вывих хрусталика, миопия, отслоение сетчатки, большая роговица, удлинённая ось глазного яблока, уплощение роговицы.

3. Сердечно-сосудистая система: аортальная регургитация, аневризма восходящей части аорты, расслоение аорты.

4. Наружные покровы: паховые грыжи, атрофические стрии.

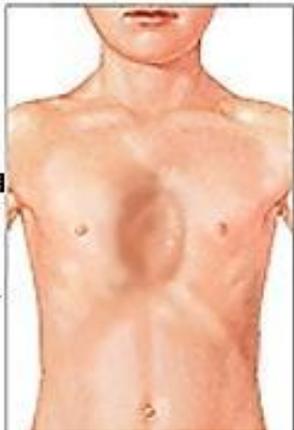
5. Легочная система: спонтанный пневмоторакс.

6. Нервная система: эктазия твердой мозговой оболочки, включая пояснично-крестцовое менингоцеле, аномалии развития нервной системы.

При синдроме Марфана ростовые скачки и закрытие зон роста скелета наблюдаются на 2,4 года раньше у лиц мужского пола и на 2,2 года раньше у лиц женского пола. Рост взрослых мужчин равен в среднем 191 см, женщин - 175 см.

# Синдром Марфана

Деформация грудной клетки



Длинные пальцы



Аневризма аорты



# Синдром Марфана



Вывих хрусталика



Готическое небо

# 4. Нарушения обмена металлов (меди)

## Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова)

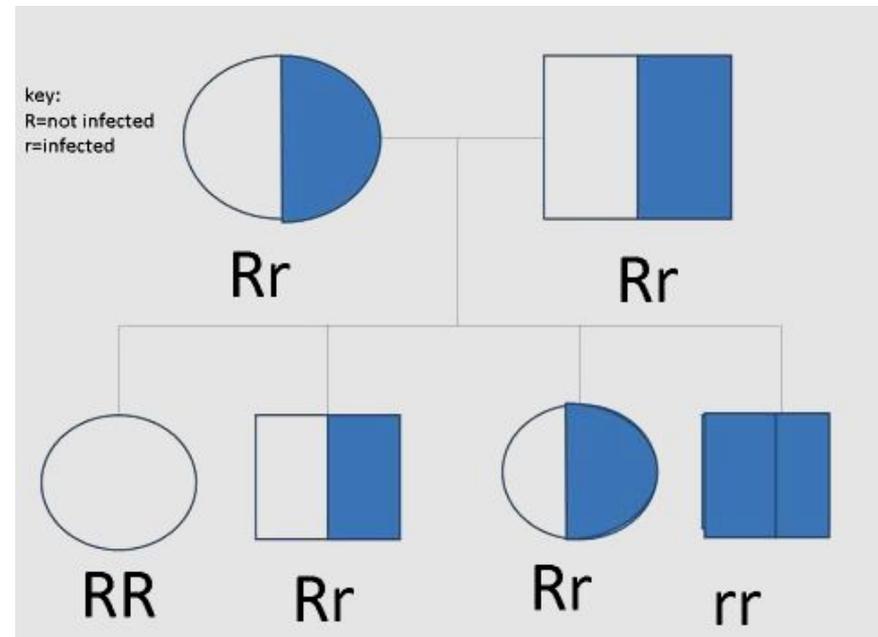
Недостаток белка церулоплазмина,  
который содержит медь

Ген расположен в **13q**

Тип наследования: АР.

Частота встречаемости:

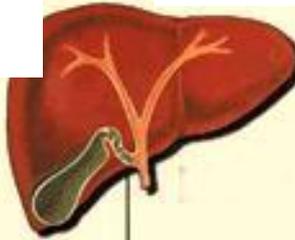
**1:50 000.**



# Фенотипические проявления болезни Вильсона-Коновалова

**Поражение печени:  
гепатит, цирроз**

**Кардиомиопатия**



**Поражение почек**

**Накопления  
меди**

**Судороги**

**ГЦД**



**Кольцо  
Кайзера-  
Флейшера**

**Нейропсихические  
нарушения**



# Лабораторная диагностика:



кольца Кайзера-Флейшера

## Биохимические реакции

- определение уровня церулоплазмينا (типично снижение менее 1 мкмоль/л)
- определение уровня меди в сыворотке крови (снижение менее 9,4 мкмоль/л)
- определение меди в суточной моче (повышение более 1,6 мкмоль или 50 мкг в сутки)

# «ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ»

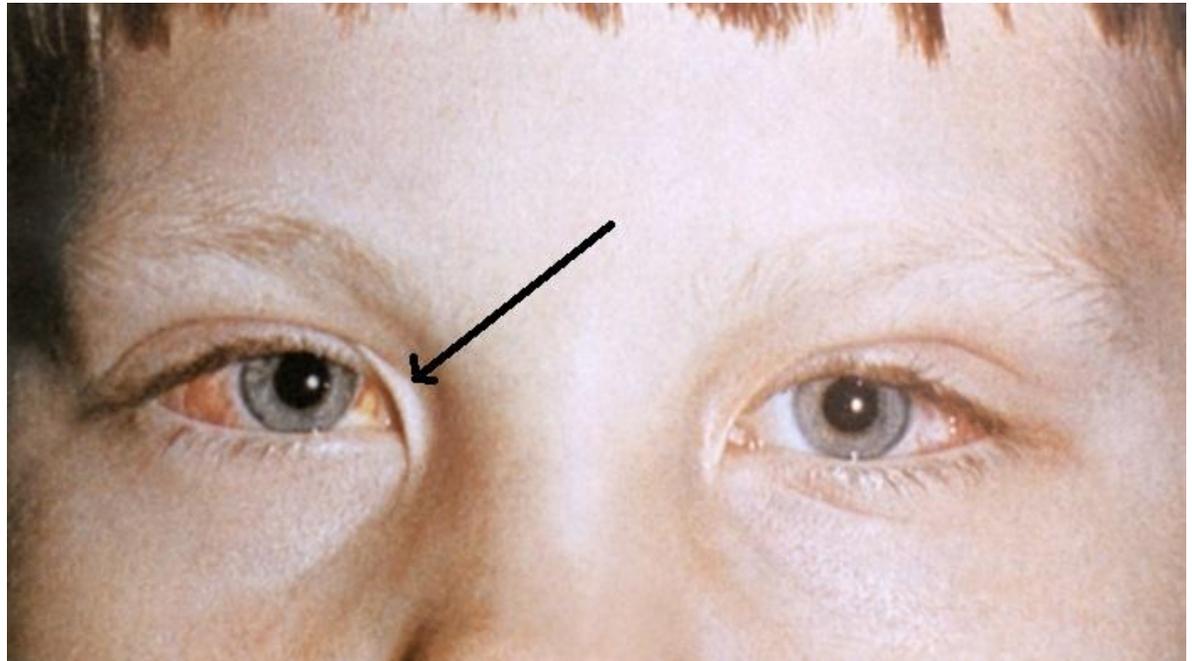


## Словарь

**Гипертелоризм** (др.-греч. ὑπέρ — чрезмерно, τῆλε — далеко, ὀρίζω — разделять) — ненормальное (увеличенное) расстояние между двумя парными органами. Обычно имеется в виду глазной гипертелоризм, для которого характерно увеличенное расстояние между внутренними углами глаз и зрачками.



**Эпика́нтус, «монгольская складка»** — особая складка у внутреннего угла глаза, в большей или меньшей степени прикрывающая слёзный бугорок. Эпикантус является продолжением складки верхнего века.



**Микроцефалия** (от греч. μικρός — маленький и κεφαλή — голова) — значительное уменьшение размеров черепа и, соответственно, головного мозга при нормальных размерах других частей тела. Микроцефалия сопровождается умственной недостаточностью — от нерезко выраженной имбецильности до идиотии.



### МИКРОЦЕФАЛИЯ

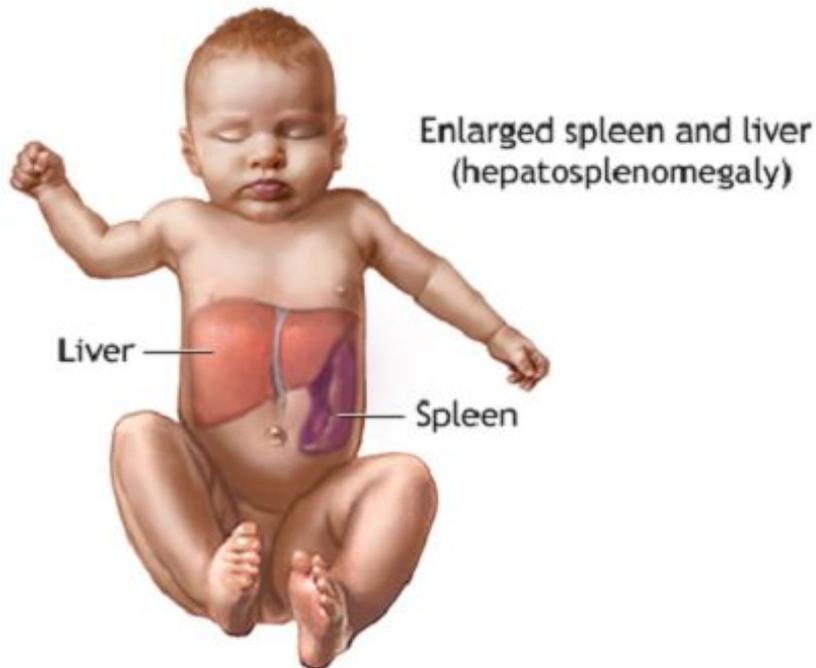


**Спленомегалия** – увеличение размеров селезенки

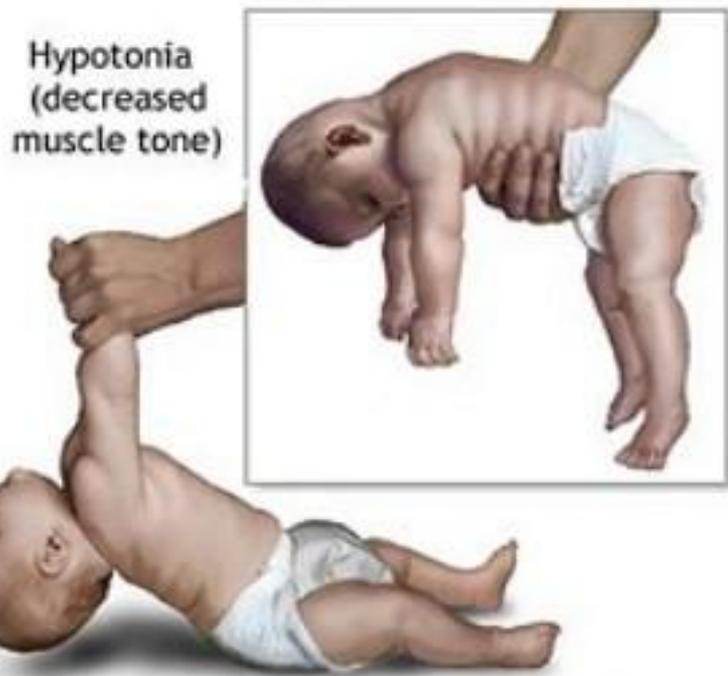
**Гепатомегалия** – увеличение размеров печени

**Гепатоспленомегалия** – увеличение размеров печени и селезенки

При значительном увеличении паренхиматозных органов (печени и селезенки) может увеличиться объем живота.



**Мышечная гипотония (мышечный гипотонус)** — состояние пониженного мышечного тонуса (степени напряжения мышцы или её сопротивления движению), часто в сочетании со снижением мышечной силы (парезом).



# ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ.

Хромосомные болезни - это большая группа наследственных болезней, клинически характеризующихся **МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ**, которые обусловлены нарушениями числа или структуры хромосом.

Большинство хромосомных болезней являются спорадическими, возникающими вследствие хромосомной или геномной мутации в гамете здорового родителя или на ранних этапах дробления зиготы. В связи с высокой смертностью больных в дорепродуктивном периоде хромосомные болезни не наследуются.

Хромосомные болезни или синдромы встречаются с частотой **1** случай на **120** новорожденных. В структуре общей смертности детей до **5** лет на их долю приходится **3-4%** детей. Плод с хромосомными болезнями гибнет внутриутробно в **60%** случаев. В настоящее время насчитывается более **100** хромосомных болезней.

Фенотипическую основу хромосомных болезней составляют патологические нарушения раннего эмбрионального развития организма, что обуславливает либо гибель эмбриона или плода, либо создает основную клиническую картину заболевания уже у новорожденного.

Хромосомные болезни по сравнению с генными фенотипически менее разнообразны и характеризуются тяжелыми нарушениями психики в сочетании с рядом дефектов соматического развития.

## В основу классификации хромосомных болезней

положены тип хромосомной или геномной мутации и индивидуальность вовлекаемой в изменения хромосомы. По этому принципу все хромосомные болезни можно разделить на две группы: вызванные изменением структуры хромосом (хромосомные aberrации) и изменением числа хромосом при неизменной структуре (геномные мутации).

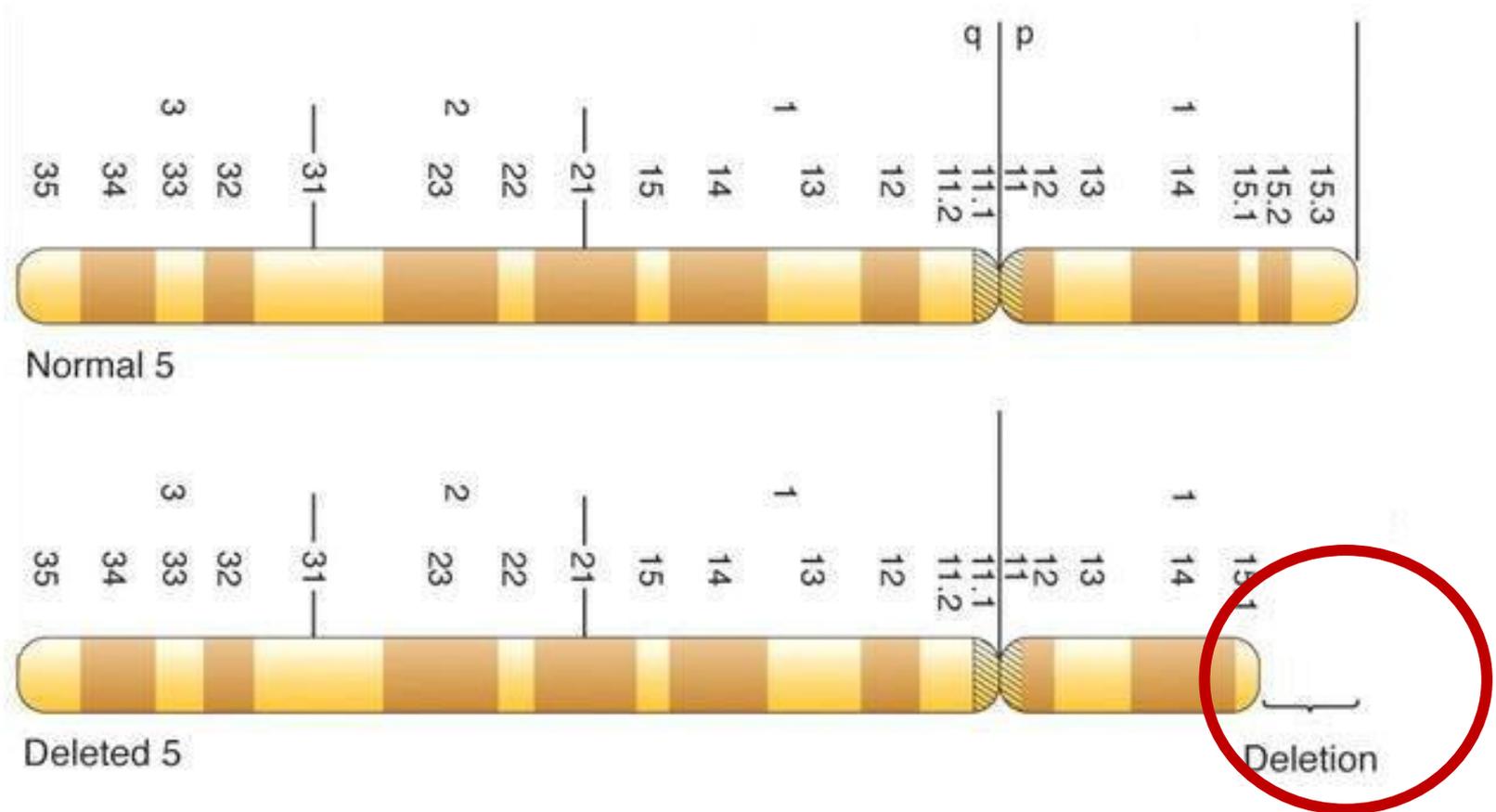
Хромосомный дисбаланс вне зависимости от типа его перестройки приводит к нарушениям развития организма. Степень выраженности нарушения развития зависит от величины хромосомного дисбаланса:

- *полные трисомии и моносомии сказываются на развитии более выражено, чем частичные;*
- *недостаток хромосомного материала проявляется тяжелее, чем его избыток;*
- *дисбаланс по крупным хромосомам обуславливает развитие более тяжелых нарушений.*

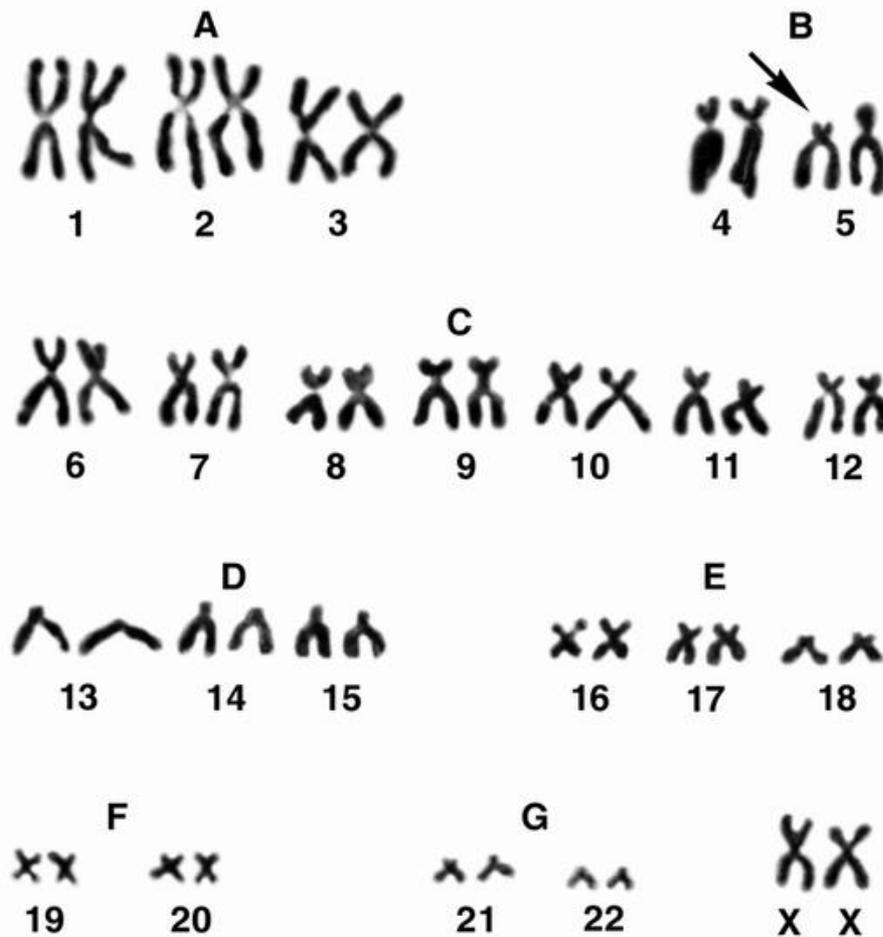
Все хромосомные болезни диагностируются с помощью **цитогенетического метода**, экспресс методов и на основании клинической картины.

# СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА» (-5p-) (46, 5p15)

обусловлен частичной моносомией короткого плеча **5-й** хромосомы



Частота встречаемости – **1: 45000**. За развитие синдрома ответственен небольшой участок в коротком плече **5-й хромосомы (5p – 15)**, т.е. происходит делеция с утратой от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  длины короткого плеча **5-й хромосомы**.



Для данного синдрома характерен специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, за что так и называли эту патологию.

*«Кошачий крик» - обусловлен изменением гортани (сужение хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки). Выявляется грубое физическое и интеллектуальное недоразвитие. Практически все больные имеют изменения мозгового черепа и лица: лунообразное лицо, микроцефалию, гипертелоризм, умственное и физическое недоразвитие, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, эпикант, низко расположенные деформированные ушные раковины. Зубы неправильно расположены, передние резцы выступают вперед. Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца и некоторых других внутренних органов, мышечная гипотония, изменения костно-мышечной системы.*

# Синдром кошачьего крика

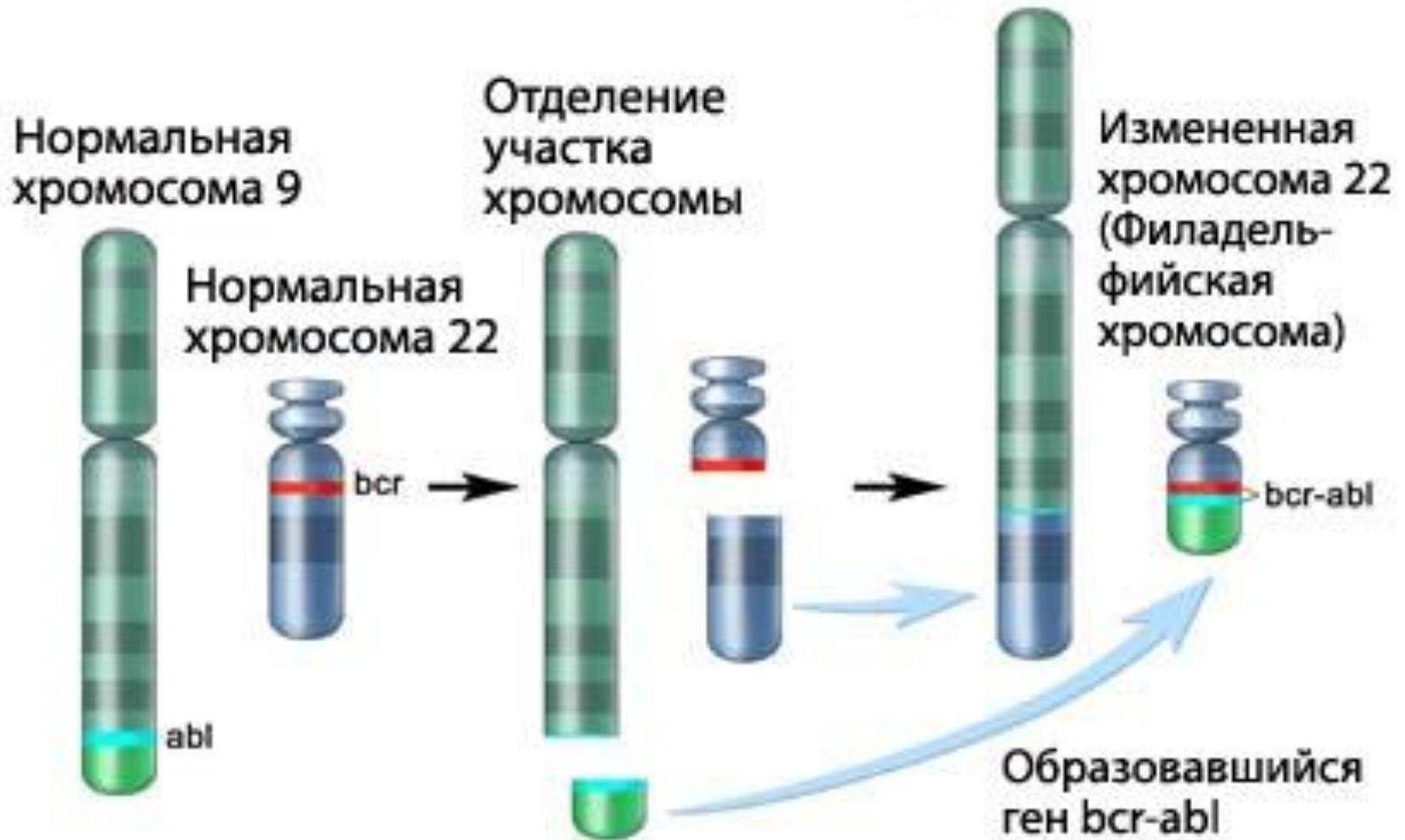


Продолжительность жизни значительно снижена, большинство больных погибают в первые годы, около **10%** доживают до **10**-летнего возраста.

В постнатальном периоде также могут возникать хромосомные аномалии, которые приводят к различным последствиям. Так, хромосомные aberrации в соматических клетках встречаются с частотой **2%**. В норме такие клетки элиминируются, однако иногда могут быть причиной злокачественного роста.

**ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ** обусловлен транслокацией между **9-й** и **21-22-й** хромосомами вызывают (опухолевидное разрастание белого ростка крови). Такие пациенты имеют в перерожденных клетках костного мозга делетированную **22q** или **21q** (филадельфийская **Ph-** хромосома) и транслоцированную **9-ю (t9/21)** хромосомы. У этих больных абберрантные хромосомы обнаруживаются только в системе гемопоэза, в остальных тканях организма хромосомы нормальны. В зиготе этой хромосомной аномалии не существует. К примеру, генотип женщины, больной миелолейкозом, будет: **46, XX (22q-; t9/22)**. Диагностика – цитогенетический метод исследования.

# Хронический миелолейкоз



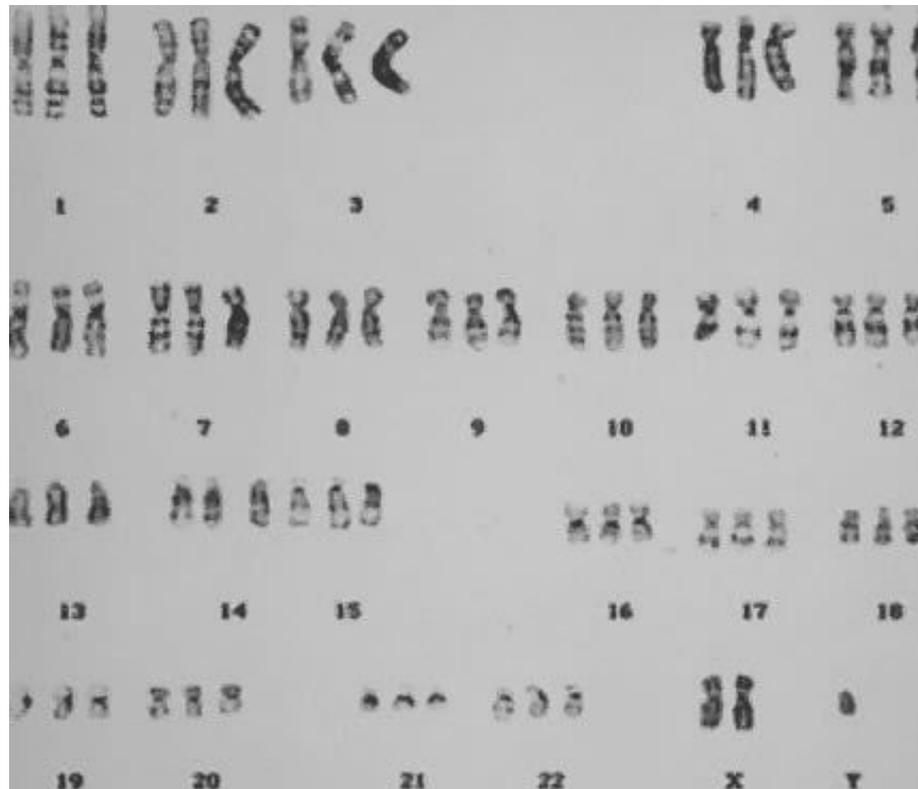
### **3. БОЛЕЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ ЧИСЛА ХРОМОСОМ.**

В основе этой категории хромосомных болезней лежат мутации, связанные с нарушением ploидности хромосомного набора (**3n**), или числа хромосом какой-либо пары (анеуплоидии) – моносомия или трисомия.

ПОЛИПЛОИДИИ (**3n** и **4n**) у человека встречаются редко, в основном они обнаруживаются среди спонтанных абортированных эмбрионов или плодов и у мертворожденных. У человека описан СИНДРОМ ТРИПЛОИДИИ. Это летальная мутация - дети умирают до рождения или в первые часы после рождения. Крайне редко рождаются тетраплоидные организмы, которые умирают в первые часы после рождения.

# СИНДРОМ ТРИПЛОИДИИ

Это летальная мутация - дети умирают до рождения или в первые часы после рождения. Крайне редко рождаются тетраплоидные организмы, которые умирают в первые часы после рождения.



# АНЕУПЛОИДИИ

Составляют основную массу хромосомных болезней составляют

Большинство хромосомных аномалий по крупным хромосомам не совместимы с жизнью - эмбрионы и плоды элиминируются из организма матери в основном на ранних сроках беременности. Так, *трисомии по аутосомам 1, 5, 6, 11, 19* встречаются крайне редко даже у элиминированных эмбрионов, что свидетельствует о большой морфогенетической значимости этих аутосом. *Трисомии по 2 и 3* хромосоме несовместимы с формированием эмбриона и приводят к образованию пустого зародышевого мешка. *Трисомия по 9* хромосоме определяет *прекращение или искажение* эмбрионального развития. *Основной причиной гибели плода при трисомии является аномальное формирование плаценты.*

Полные АУТОСОМНЫЕ МОНОСОМИИ из-за раннего летального эффекта также крайне редко обнаруживаются в материале спонтанных аборт, а среди живорожденных не встречаются вообще.

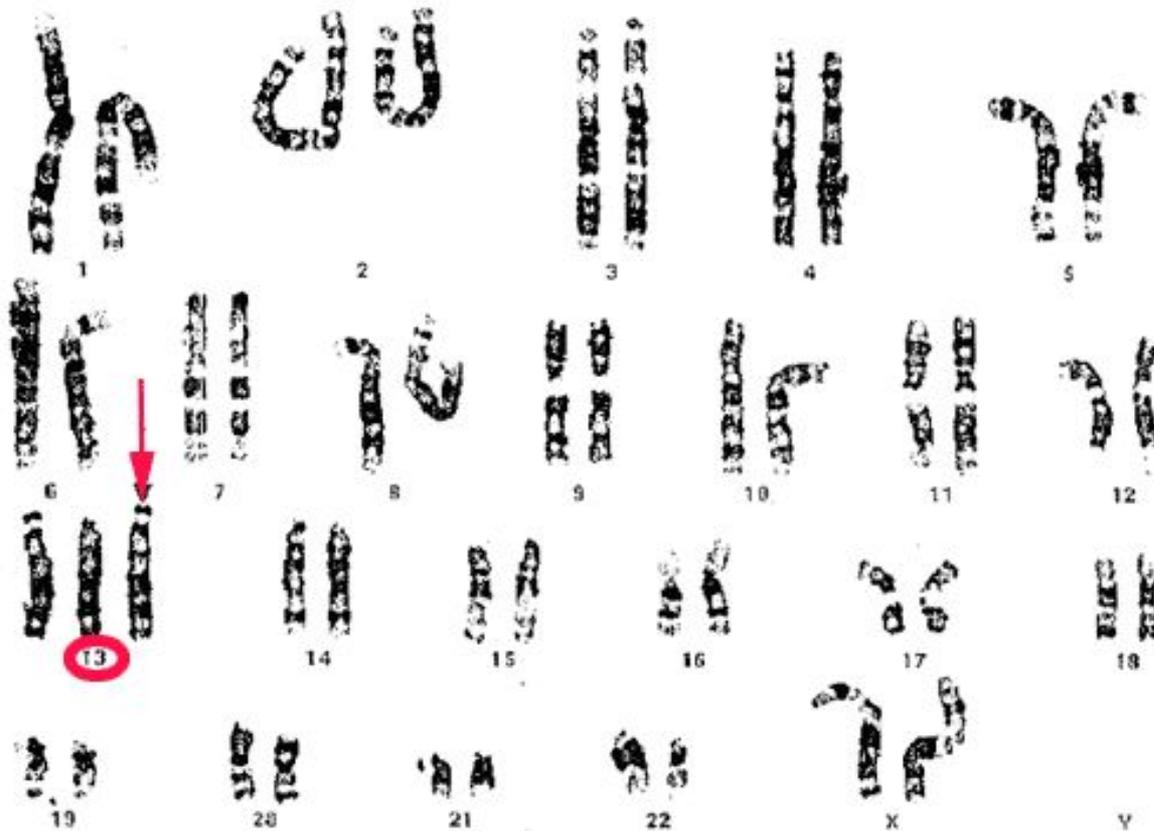
# АНЕУПЛОИДИИ ПО АУТОСОМАМ

У человека наиболее часто встречаются трисомии по **13**, **18** и **21** паре аутосом. В связи с тем, что хромосомные мутации носят случайный характер, они в большинстве своем приводят к летальным для эмбриона последствиям. Поэтому частота хромосомных аномалий, наблюдаемая у живорожденных детей, значительно ниже действительной частоты этих поражений генома.

# СИНДРОМ ПАТАУ

синдром трисомии - 13 (47,13+ и 46,13/13) встречается с частотой **1:6000**.

Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау :  
простая трисомия (47,13+)  
робертсоновская транслокация (46,13/13).



Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (**2500г**).

Соотношение полов близко **1:1**.

Фенотип включает, прежде всего, **ТРИАДУ ПРИЗНАКОВ:**

**Микроцефалия**

**Расщелина губы и неба**

**Полидактилия**

Для синдрома Патау также характерны множественные врожденные пороки развития головного мозга и лица. Нарушение формирования головного мозга возникает на ранних этапах, поэтому приводит к тяжелым изменениям. Окружность черепа обычно уменьшена, лоб низкий, скошенный, глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположены и деформированы. Типичным признаком синдрома Патау – это двусторонние расщелины верхней губы и неба (волчья пасть). У **80%** новорожденных встречаются пороки развития сердца (дефекты перегородок), почек (повышенная дольчатость и кисты в корковом слое), кишечника, внутренних половых органов. Как правило, наблюдается полидактилия (шестипалость со стороны мизинцев кистей и стоп).

В связи с врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (**98%**), оставшиеся в живых страдают глубоким идиотизмом.

Точный диагноз ставят на основании цитогенетических исследований.

# Синдром

микроцефалия

# Патау

отсутствие бровей

расщепление губы  
и (или) нёба



деформированные  
ушные раковины

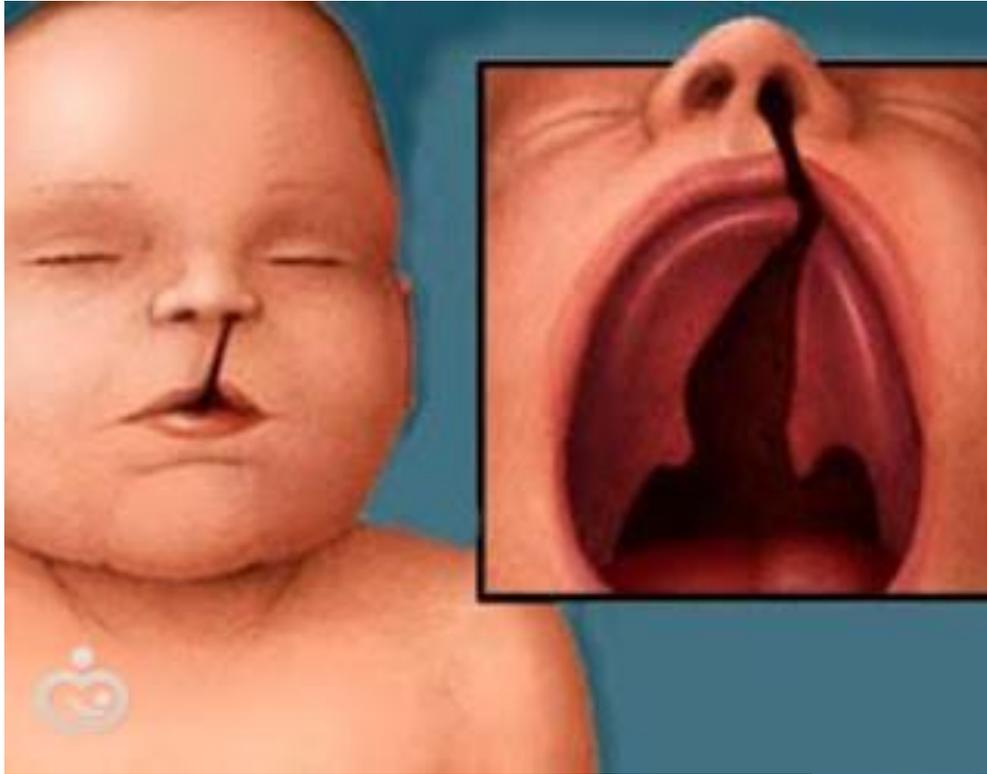


полидактилия  
(лишние пальцы)

аномальные  
гениталии



# *Расщелина губы и неба*



# *Полидактилия*



# *Микроцефалия*

Череп нормального размера



Микроцефалия



# Трисомия – 13 (синдром Патау)

-Аномалия была описана К.Патау в 1960 г.

-Кариотип 47 (13+)

-Частота рождения 1:1450

-Характерные признаки:

- Расщепление мягкого и твердого нёба;
- Незаращение губы;
- Недоразвитие или отсутствие глаз;
- Неправильно сформированные уши;
- Деформация кистей и стоп;
- Встречаются полидактилия и синдактилия;
- Многочисленные нарушения со стороны внутренних органов – сердца, почек, пищеварительной системы;
- Продолжительность жизни меньше года



# СИНДРОМ ЭДВАРДСА

синдром трисомии – 18 (47,18+). Характерные черты синдрома Эдвардса связаны с трисомией сегмента хромосомы 18q 11 встречается с частотой **1:7000**. Дети с трисомией **18** чаще рождаются у пожилых матерей. Почти во всех случаях синдром Эдвардса обусловлен простой трисомией (нерасхождением **18** хромосомы во время овогенеза). Иногда встречаются мозаичные формы (нерасхождение на ранних стадиях дробления).

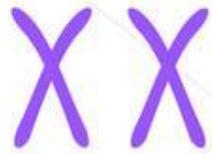
Соотношение мальчиков и девочек равно **1:3**. Причины преобладания больных девочек пока не выяснены, хотя это может быть связано с большей жизнестойкостью женского организма.

Дети с трисомией **18** рождаются с низким весом (в среднем **2100**), причем характерны резкое пренатальное (внутриутробное) недоразвитие и множественные врожденные пороки развития: **1)лицевой части черепа, 2)костной системы, 3)половых органов.** Мозговой череп долихоцефалической формы с выступающим затылком. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, нос вздернут (птичий профиль лица). Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и низко расположены. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. В **80%** случаев наблюдается аномальное строение стопы : пятка резко выступает, свод ирвисает (стопа качалка). Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечают пороки развития сердечно-сосудистой системы. У всех детей наблюдается гипоплазия мозжечка и мозолистого тела. Выявляется избыточная кожа на затылке.

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: **60%** детей умирают в возрасте до **3** месяцев, до года доживает **1** ребенок из **10**; оставшиеся в живых – глубокие олигофрены.

Для установления точного диагноза показано цитогенетическое исследование.

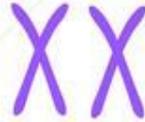
# Edwards syndrome karyotype



1



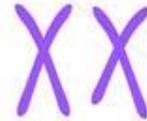
2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



X Y

boy



X X

girl

# СИНДРОМ ЭДВАРДСА



# СИНДРОМ

синдром трисомии 21 (47,21: 46 21/21)

## ДАУНА

Самая частая форма хромосомной патологии у человека – **1: 550-650**. Частота рождения больных детей зависит от возраста матери, которая после **35** лет существенно возрастает, а в **45 лет** составляет **1:12**.

Цитогенетические варианты синдрома Дауна (СД) разнообразны : ПОЛНАЯ ТРИСОМИЯ (**94%** случаев) в результате нерасхождения хромосом в мейозе, причем у женщин –**80%**, а у мужчин – **20%**; ТРАНСЛОКАЦИОННАЯ ФОРМА (**4%** больных СД имеют робертсоновскую транслокацию между **21/21** ); Доказано, что при овогенезе **21** хромосома чаще транслоцируется на **13 (21/13)**, а при сперматогенезе- **21/22**.

Мозаичная форма СД встречается в пределах **2%** случаев.

За возникновение фенотипических проявлений СД отвечает лишь небольшой участок длинного плеча **21-й хромосомы (21q22)**, и независимо от механизма удвоения развивается клиническая картина.

# СИНДРОМ

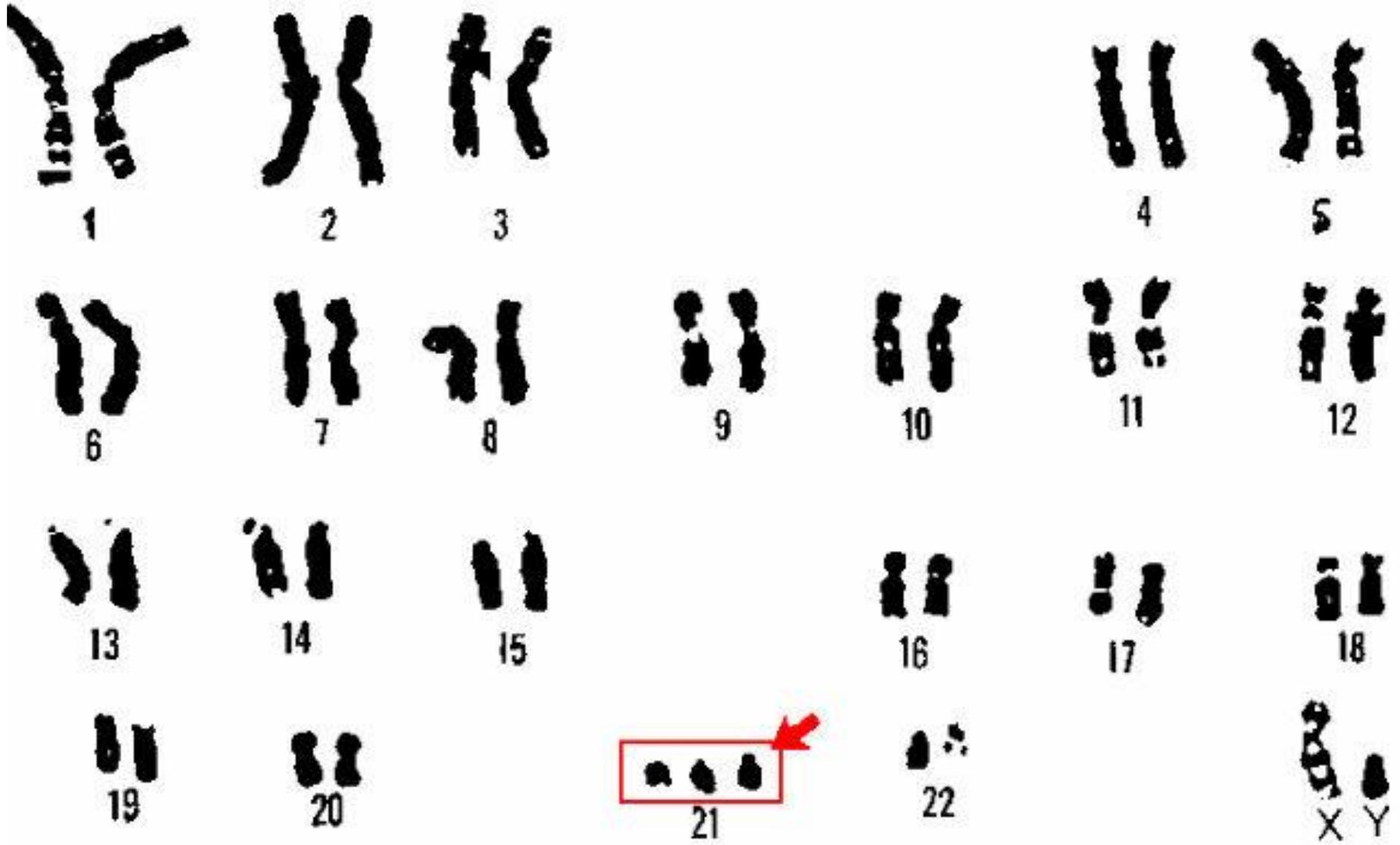
## ДАУНА

Масса новорожденных с СД в среднем **3100**. Соотношение полов близко **1:4**. Для больных характерны низкий рост, округлая форма головы с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое плоское лицо. Типичны эпикант, косой разрез глаз, короткий с плоской переносицей нос, маленькие деформированные низкорасположенные уши, толстые губы, большой уплощенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, недоразвитая верхняя челюсть, высокое небо, кариозные неправильно растущие зубы, короткая шея. Пальцы на руках ногах укорочены, искривленный и укороченный мизинец, сандалевидный промежуток на ногах (большое расстояние между I и II пальцами), на ладони поперечная складка. Из пороков внутренних органов наиболее типичны дефекты сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. У маленьких детей резко выражена гипотония. Характерна умственная отсталость, преимущественно имбецильность **(65-90%)**; дебильность и идиотия диагностируются примерно в равном соотношении.

Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже **(36 лет)**, чем в популяции. Врожденные пороки внутренних органов слабый клеточный и гуморальный иммунитет, сниженная приводящая к развитию лейкозов репарация ДНК, часто приводят к летальному исходу в первые **5 лет**.

Следует отметить, что больные синдромом Дауна кажутся гораздо больше похожими друг на друга, чем родные братья и сестры.

# СИНДРОМ ПАУЦА



# СИНДРОМ ДАУНА



# СИНДРОМ ДАУНА



Поперечная борозда,  
Угол ATD >100  
градусов

Эпикан  
т

сандалевидный  
промежуток на ногах  
(большое расстояние  
между I и II пальцами)

большой  
уплощенный язык  
с глубокими  
бороздами

# СИНДРОМ ДАУНА

Приплюснутый нос и лицо,  
приподнятые вверх  
скошенные глаза.

Одиночная складка на ладони ("обезьянья")  
укороченный пятый палец,  
повернутый внутрь.



Далеко отставленный большой палец  
и развитые кожные складки на ступне.



## **СИНДРОМ ТРИСОМИИ (9p).**

Синдром трисомии по короткому плечу хромосомы **9** (синдром Реторе) – часто встречающаяся форма частичных трисомий. Это вторая по частоте после синдрома Дауна форма среди детей - олигофренов. Большая часть случаев связана с транслокациями у родителей, в которую вовлекаются хромосомы **15** и **22**.

*Фенотип характеризуется множеством выраженных признаков :*  
*микроцефалия, микрофтальм, смещение зрачка, гипертелоризм, эпикант, широкий кончик носа, верхняя губа очень короткая, обнажены клыки, «конские зубы», деформированные уши, деформированные ступни ног, патология сердечно-сосудистой системы, отсутствие волос, задержка умственного развития.*

При отсутствии грубых пороков продолжительность жизни не изменена.

# АНЕУПЛОИДИИ ПО ПОЛОВЫМ ХРОМОСОМАМ

Моносомии по какой-либо аутосоме с жизнью не совместимы. Совместимыми с жизнью являются изменения количества половых хромосом, такие например, как моносомия и трисомия. Они совместимы с жизнью потому, что в половых хромосомах активность генов в основном проявляется только в процессе эмбриогенеза, затем она снижается.

# СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

**СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (45, X0)** естественная форма моносомии у живорожденных, однако 90% гибнут внутриутробно, а из рожденных, только 1% выживает. В абортах - примерно каждый 13-й выкидыш вызван моносомией по X-хромосоме.

Частота синдрома ШТ среди новорожденных девочек равна **1:1400-1:5000**.

Цитогенетика разнообразна, наряду с типичной моносомией (45, X0) встречаются различные варианты мозаицизма (30-40%) , а также варианты делеций, кольцевых хромосом, изохромосом.

**Клинически синдром ШТ характеризуется тремя основными наиболее часто встречающимися симптомами:**

*Характерный признак - короткая шея с низкой линией роста волос на затылке и крыловидными складками кожи на шее. Низкий рост, признак характерный почти для всех больных (в возрасте после 16 лет – 130-140 см).*

***Половой инфантилизм**, особенно четко проявляющийся в пубертанском возрасте. У них аномальные половые органы, недоразвиты матка и яичники. Месячных не бывает, или они однократны. Вторичные половые признаки развиты слабо. Грудные железы отсутствуют. Резко снижено выделение эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов.*

***Врожденные пороки сердца и почек.***

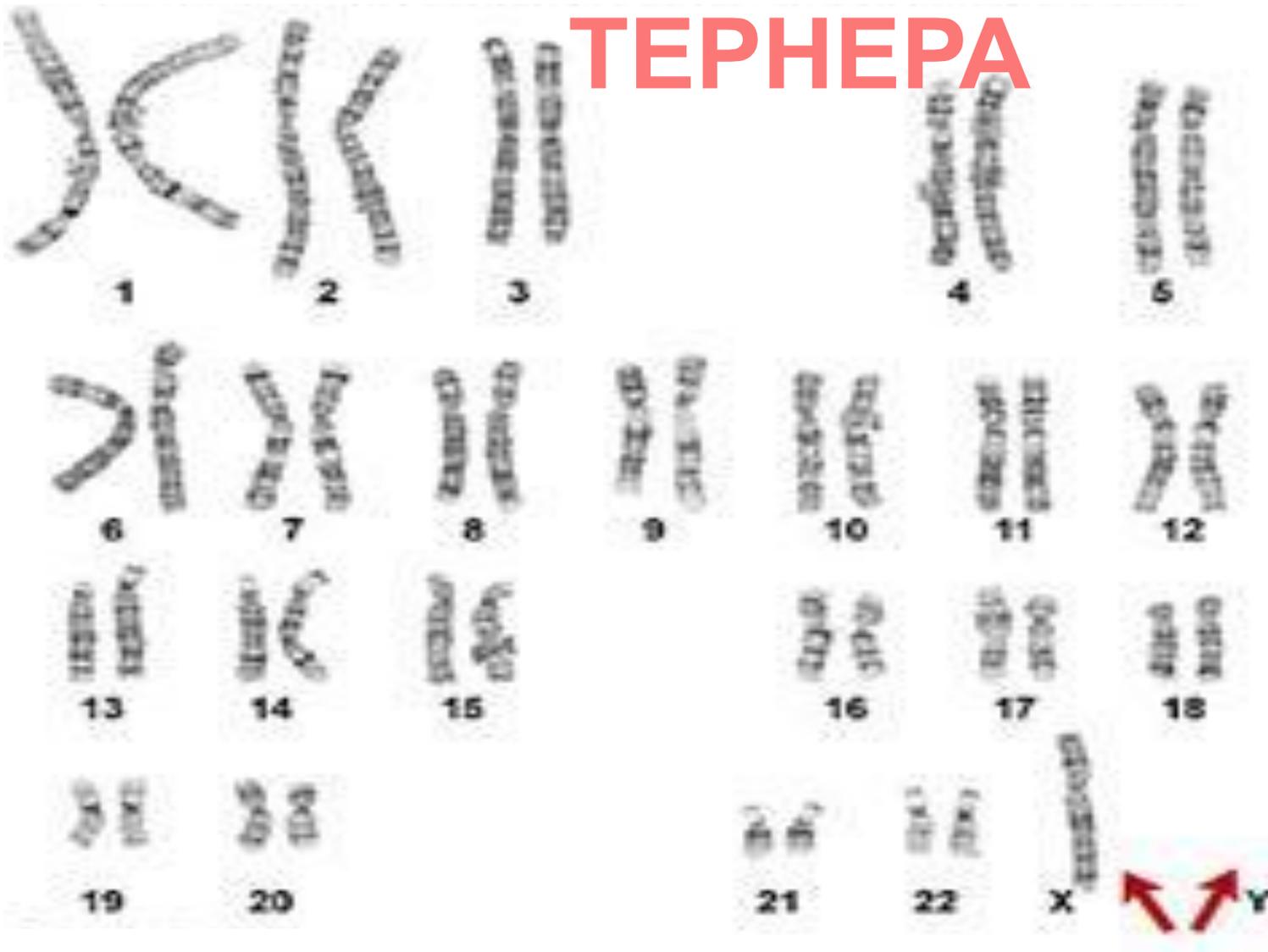
*У новорожденных или детей грудного возраста отмечаются характерные симптомы : короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий. В подростковом возрасте - отставание в росте и развитии вторичных половых признаков. Для взрослых нарушения скелета, черепно-лицевые дизоморфии, низкий рост волос на шее, антимонолоидный разрез глаз, птоз, эпикант, низко расположенные ушные раковины. Интеллект нарушен мало или вообще не страдает.*

Диагностика проводится при исследовании полового хроматина (тельце Барра) или кариотипировании (чаще в период полового созревания).

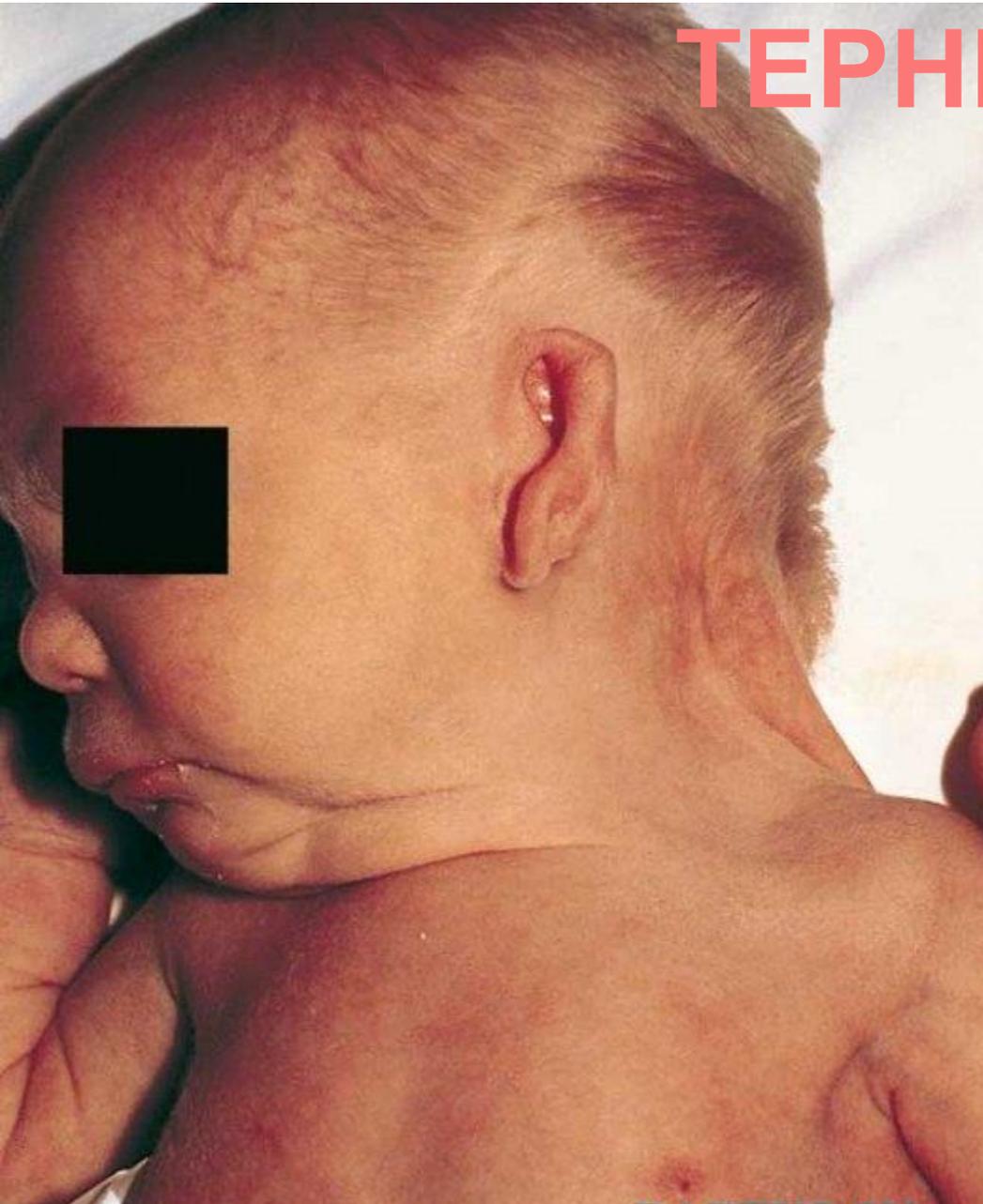
Возраст родителей при рождении детей с синдромом ШТ роли не играет. Такие дети рождаются чаще у родителей низкого роста при нормальном кариотипе.

# СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

45,  
XO



# СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



# СИНДРОМ ПОЛИСОМИИ (ТРИСОМИИ) по X хромосоме

## 47, XXX

Среди новорожденных девочек частота синдрома **1:770-1000**.

Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют в основном нормальное физическое развитие, однако у них может наблюдаться умственная отсталость. Как правило, у женщин с кариотипом XXX имеются **2** тельца Барра и отклонений в половом развитии нет, такие индивиды имеют нормальную плодовитость, хотя риск хромосомных нарушений у потомства и спонтанных абортс повышен. Варианты синдрома X-полисомии с числом большим, чем **3**, встречаются редко. С увеличением числа дополнительных X – хромосом более выражен дефект умственного развития и изменения фенотипа.