



СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ КОНСТИТУЦИИ ЧЕЛОВЕКА

- 1. Нарушение ploидности.**
- 2. Числовые нарушения хромосомной конституции.**
- 3. Числовые нарушения половых хромосом.**
- 4. Структурные нарушения хромосом.**
- 5. Генные нарушения.**

Статистика

- От 25 до 50 % числа всех болезней составляют болезни генетической природы (большинство из них связано с психическими расстройствами) ;
- Ежегодно регистрируют в среднем три новых наследственных заболевания;
- Около 4% новорожденных несут серьёзные генетические дефекты;
- Смертность детей в раннем возрасте в результате врождённых пороков развития составляет 150 на 1000 новорождённых (до 25% всех смертей младенцев);
- Сейчас описано около 3000 наследственных аномалий.

Причины наследственных болезней

- Нарушение в генетическом аппарате половых клеток обоих или одного из родителей под действием мутагенов среды (ионизирующие излучения , пестициды , фармакология, бытовая химия, косметика , консерванты , экологические катастрофы , канцерогены , наркотики , стрессы); степень выраженности симптомов зависит от специфических условий среды
- В настоящее время число наследственных болезней резко увеличивается в связи со значительным повышением мутагенного фона
- На современном уровне развития науки и медицины все наследственные болезни неизлечимы (возможно ослабление проявления основных симптомов для некоторых генных болезней путём диетотерапии и режима двигательной активности)
- Условно наследственные болезни подразделяются на **хромосомные болезни** и **генные болезни**

Хромосомные болезни

- Причиной является изменение числа (геномные мутации) или структуры хромосом (хромосомные мутации) кариотипа половых клеток родителей
- Составляют 35 - 40 % от числа всех наследственных болезней живорождённых (40 - 50 % спонтанных аборт и 6 % мёртворождённых) ; смертность после рождения приблизительно 1 : 1000
- Проявляются ещё во внутриутробном периоде развития
- При хромосомных нарушениях развиваются множественные пороки развития , понижение жизнеспособности и иммунитета , психическая отсталость , бесплодие , а в ряде случаев - летальный исход

Нарушение

плоидности хромосом: кратное

23

- **Полиплоидия** – увеличение числа наборов хромосом в клетках организма, кратное гаплоидному (одинарному) числу хромосом.
- Организмы, клетки которых содержат более двух наборов хромосом, называются **полиплоидами**: три набора – триплоид ($3n$), четыре – тетраплоид ($4n$)
- Полиплоидия описана в виде триплоидии и тетраплоидии при исследованиях спонтанных абортс и мёртворожденных (отмечается общее недоразвитие, сращение пальцев кисти и стоп, множественные пороки сердца, уродства мочеполовой и нервной системы)

Числовые нарушения хромосомной конституции

- **Трисомии** – появление в кариотипе дополнительной хромосомы.
- **Синдром трисомии 8-ой хромосомы (синдром Варкани)** – редкий: 1 на 50 000.
- Для болезни наиболее характерны отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы.
- При клиническом обследовании выявляются выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое нёбо (иногда расщелина – «волчье небо»), толстые губы, вывернутая нижняя губа (заячья губа), большие ушные раковины (нарушение строения уха в виде противозавитка)
- Прогноз физического, психического развития и жизни неблагоприятный, хотя и отмечены пациенты в возрасте 17 лет.



Синдромы трисомий

- **Синдром трисомии 9-ой хромосомы:**
- Частота обнаружения трисомии 9 среди спонтанных абортс равна 1:1000 беременностей.
- Практически все зачатия заканчиваются внутриутробной гибелью носителя лишней хромосомы 9.
- Продолжительность жизни не превышает трёх месяцев и двух недель)

Синдром трисомии 9-ой хромосомы

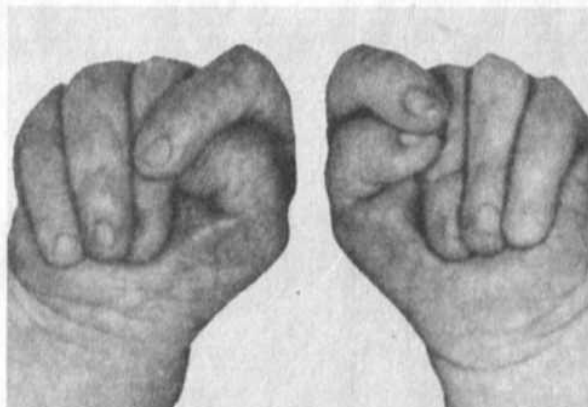
- Клиническая картина многообразна и проявляется в виде внутриутробных и постнатальных нарушений развития.
- Наиболее характерные признаки (симптомы): задержка роста, умственная отсталость, микробрахицефалия, энофтальм (глубоко посаженные глаза), гипертелоризм, округлый кончик носа, опущенные углы рта, низко расположенные оттопыренные ушные раковины с уплощенным рисунком, гипоплазия (иногда дисплазия) ногтей. Врождённые пороки сердца обнаружены у 25% больных.

Синдром трисомии 13-ой хромосомы

- **Синдром Патау:** впервые описан в 1969г. Частота рождений: 1 на 7 800.
- Большая часть детей умирают в первые недели/месяцы жизни.
- Дети с синдромом Патау небольшого роста, с микроцефалией (недоразвитие черепа и головного мозга), имеют покатый лоб, суженные глазные щели, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба («волчья пасть»), полидактилия (увеличение количества пальцев), короткая шея, флексорное положение кистей, сморщенная кожа задней поверхности шеи. Характерна умственная отсталость. Внутренние органы имеют дефекты: пороки сердца, сосудов, поджелудочной железы, селезенки, почек.



а



б

Рис. X.6. Синдром Патау (синдром трисомии хромосомы 13):

а — микроцефалия, короткая шея, узкие глазные щели, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина губы и нёба, полидактилия; *б* — своеобразное положение большого пальца и мизинца





Синдром трисомии хромосомы 14

- Описан в 1975г.
- Основные признаки синдрома: микроцефалия, асимметрия лица, высокий и выступающий лоб, нос короткий и бульбообразный, губы полные, высокое небо, часто с расщелинами. Ушные раковины низко посажены, с маленькими мочками. Короткая шея, узкая и деформированная грудная клетка, крипторхизм, гипогонадизм и маленький пенис.
- Прогноз жизни неблагоприятный, однако отмечены больные в возрасте 13,5 лет.

Синдром трисомии хромосомы 18

- Трисомия 18 хромосомы получила название **синдром Эдвардса**. Частота развития: 1:7000.
- При этом прогноз для детей, рожденных с данной патологией, неблагоприятный: около 60% всех малышей с синдромом Эдвардса погибают, не доживая до 3-х месячного возраста.
- До 1 года доживают только 5-10% от всех детей с данным синдромом. Средняя продолжительность жизни мальчиков составляет 60, а девочек — 280 дней.
- Риск появления трисомии 18 увеличивается вместе с возрастом будущей мамы. Так, для женщин, забеременевших после 45 лет, вероятность рождения ребенка с данным нарушением составляет 0,7%.
- Признаки синдрома: низко посаженные уши, гипертонус кистей рук, патологии органов, стопа-качалка, аномалии развития неба, сращение пальцев (синдактилия), аномалии развития половых органов.



Фото. Трисомія 18 (синдром Едвардса)
Джерело: www.studyblue.com



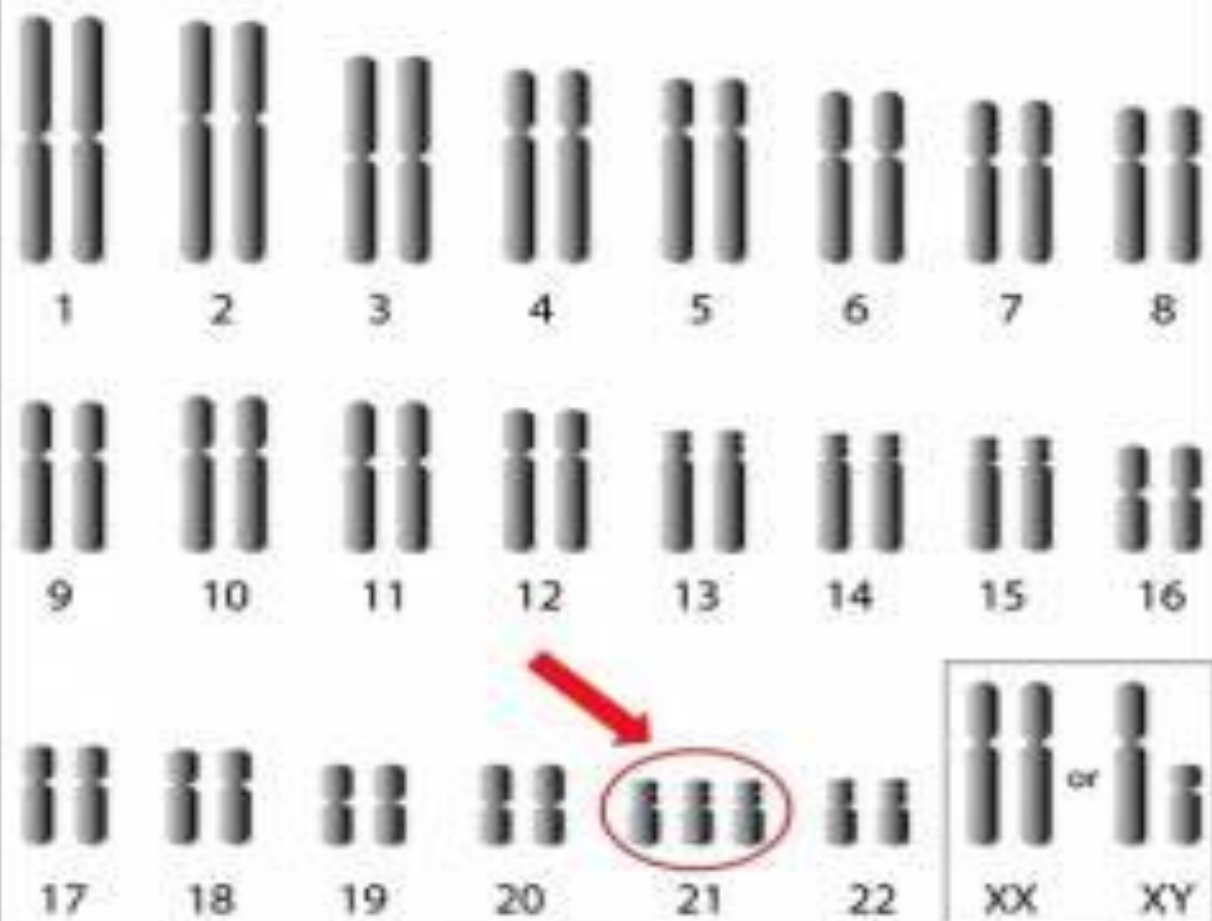


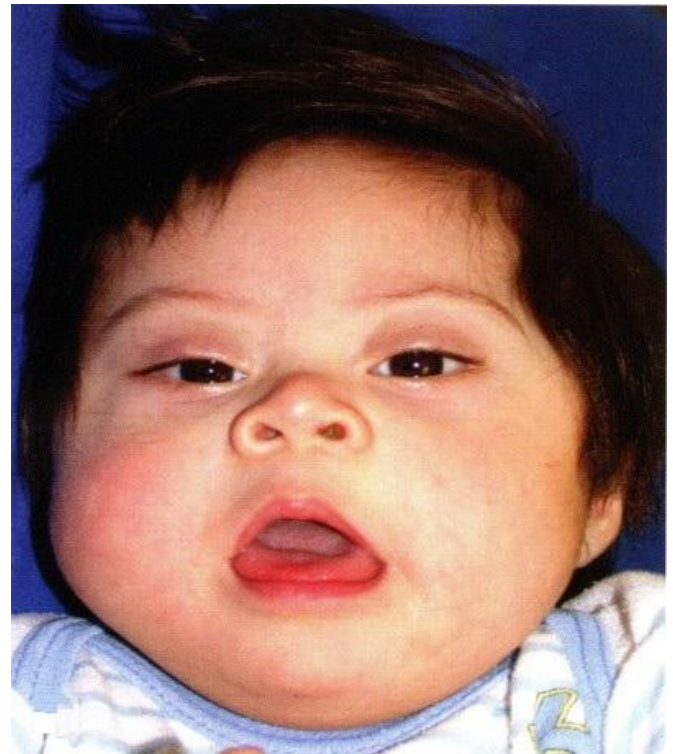


Трисомия 21-ой хромосомы

- Синдром Дауна: первое описание комплекса симптомов сделал английский врач **Джон Даун** в 1866г.
- Даун описал как *«синдром монголоидной идиотии»*.
- Признаки синдрома: плоское округлое лицо, низкий мимический тонус, полуоткрытый рот, плоская переносица, избыток кожи на шее, поперечная ладонная складка («обезьянья борозда»).
- У молодой женщины до 25 лет вероятность рождения – 1:1 2000
- Чем старше женщина, тем выше риск рождения ребенка с синдромом Дауна: старше 45 – 1:25.
- Средняя продолжительность жизни с синдромом Дауна – 50 лет.

Down Syndrome - Trisomy 21







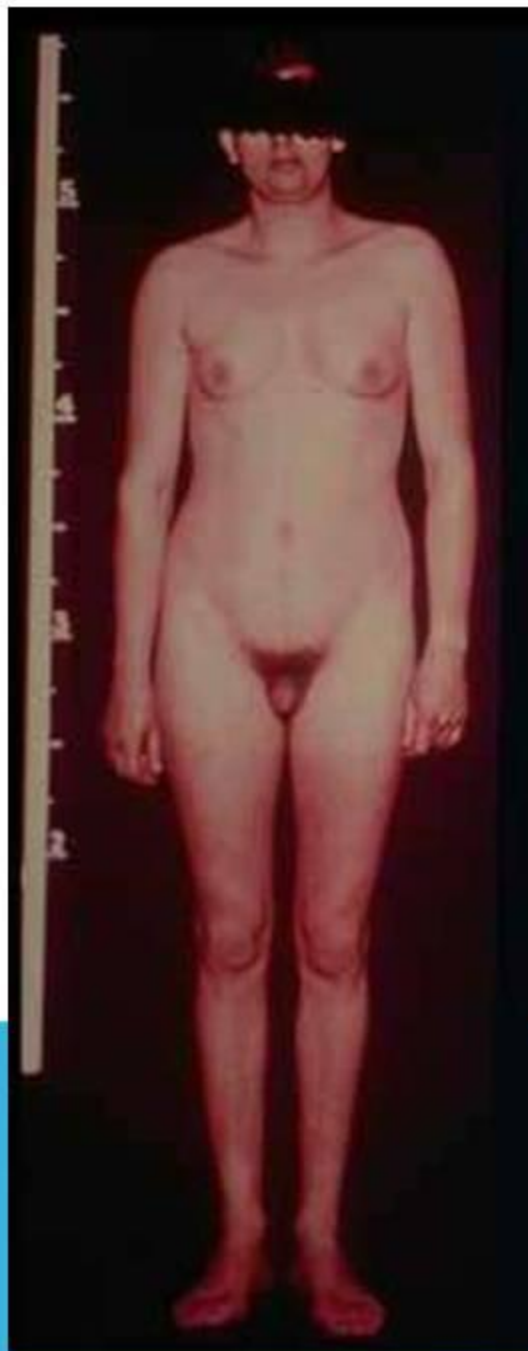
Числовые нарушения половых хромосом

- **Синдром 47,XXX** – полисомия по X-хромосоме.
- Встречается у женщин (частота 1:1 000 рождений)
- Признаки: высокие, физические нормально развиты, иногда способны к репродукции, интеллект ниже среднего, нарушение личности шизоидного типа, доминирует плохое настроение.
- Чаще встречаются среди пациентов учреждений для умственно отсталых.

Числовые нарушения половых хромосом

- **Синдром 47,ХХУ – синдром Клайнфельтера** – наличие дополнительной X-хромосомы у мужчин.
- Признаки синдрома: евнухоидный тип сложения, высокие мужчины с низким мышечным тонусом, вялые, невротизированные, ведомые люди, интеллектуальный статус: от нормы до мягкого снижения интеллекта, рост молочных желез, полнота в области бедер, половой инфантилизм, бесплодие.
- Это стерильные люди.

Синдром Клайнфельтера



Числовые нарушения половых хромосом

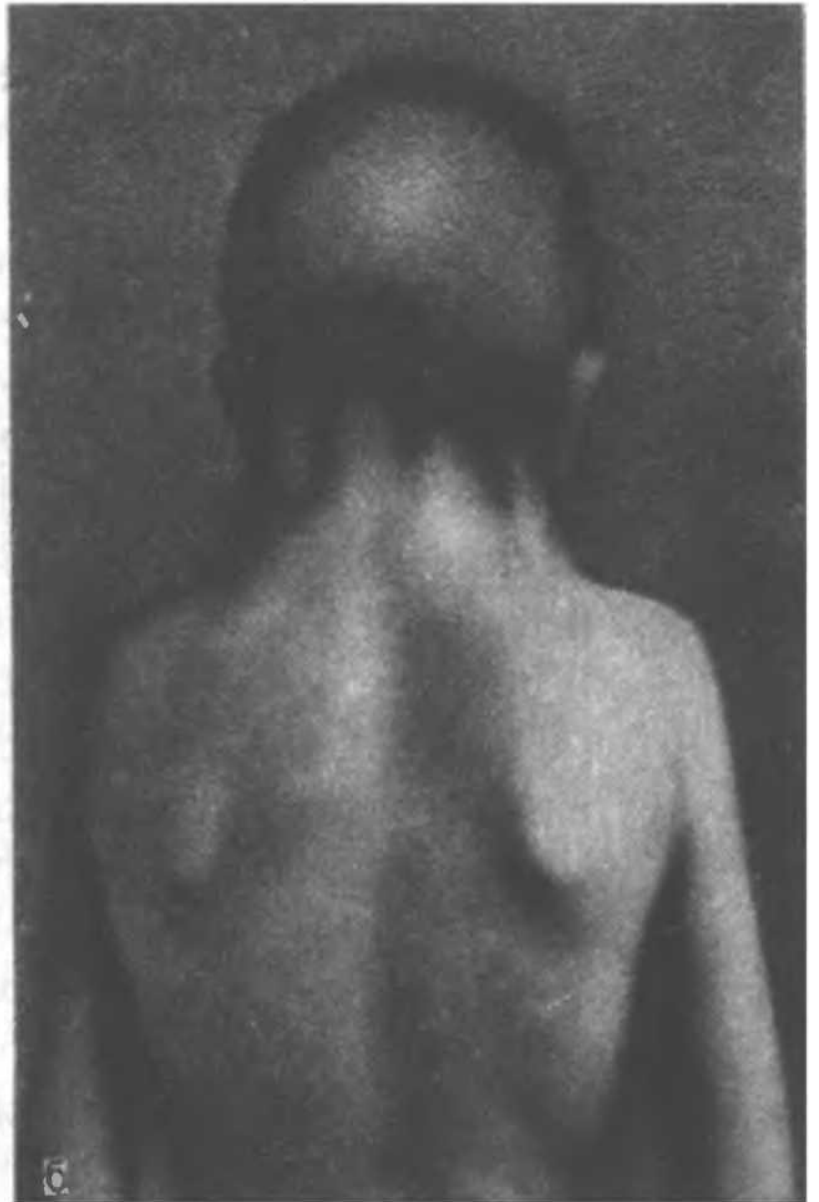
- Синдром 47,ХУУ – синдром дубль – У.
- Признаки синдрома: высокие мужчины, мягкое снижение интеллекта, способность к репродукции, избыточная эмоциональность, низкий уровень контроля, УУ- гарант преступности (проявляют антисоциальное поведение и входят в конфликт с законом).

Числовые нарушения половых хромосом

- **Синдром 45,ХО – синдром Шерешевского – Тернера** – моносомия Х-хромосомы (отсутствие одной Х-хромосомы у женщин. Частота: 1:1 000
- Признаки синдрома: низкий рост (120-130 см), инфантильное телосложение (округлая грудная клетка), короткие нижние конечности, лимфостаз (отечность стоп и кистей), длинные верхние конечности, короткая шея с крыловидными складками («шея сфинкса»), стерильные женщины (у них не формируются яичники), сексуальное поведение малоактивное, однако такие женщины часто состоят в браке.



medgen.genetics.utah.edu



Структурные нарушения хромосом

- **Делеции** – потери участка хромосомы (отсутствие коротких или длинных плеч хромосом).
- У каждой хромосомы выделяются длинное и короткое плечо. Короткое плечо обозначается маленькой латинской буквой «р», длинное плечо - «q».
- Например: **синдром «кошачьего крика»** связан с делецией короткого плеча 5-ой хромосомы. Признак синдрома: необычный плач детей, напоминающий мяуканье или крик кошки. Это связано с патологией гортани или голосовых связок. Наиболее типичным является умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия (аномально уменьшенная голова). Большинство детей погибают в первый год жизни.
- Частота рождений: 1 на 10-25 тыс. младенцев.



Рис. X.13. Лицо пятилетнего ребенка с синдромом «кошачьего крика».

Микроцефалия, низко расположенные деформированные ушные раковины, гипертелоризм, косоглазие, эпикант

Структурные нарушения хромосом

- **Синдром Энгельмана (синдром "счастливой куклы")**. Описан в 1965 году.
- Основные признаки заболевания: необычный и частый смех, специфичное лицо с гримасой улыбки, повторяющиеся кукольные стереотипные движения, отсутствие речи. Имеется выраженная умственная отсталость.
- Большинство больных имеют микроделецию 15 –ой хромосомы , но эта делеция всегда материнского происхождения.

Структурные нарушения хромосом

- Синдром частичной моносомии 13q- или **синдром Орбели**, встречается с частотой 1:100 тыс. (описано более 100 случаев).
- Признаки синдрома: патология большого пальца руки, лицо асимметричное, широкая выступающая спинка носа (переходит без впадины на лобную кость - «греческий профиль»), верхняя губа короткая, «зубы кролика», нёбо высокое, подбородок маленький, большие ушные раковины, шея короткая, иногда с крыловидными складками кожи, резко задержано психомоторное и физическое развитие.

Структурные нарушения хромосом

- **Транслокации** – изменение местоположения участков хромосом.
- **Кольцевые хромосомы** – когда на обоих концах хромосомы происходит удаление генетического материала, и новые концы объединяются и образуют кольцо (склеивание хромосом).

Генные нарушения

- **Фенилкетонурия** - наиболее распространенное нарушение обмена аминокислот.
- Фенилкетонурия впервые описана А. Феллингом в 1934 г.
- В среднем фенилкетонурии подвержен 1 из 8000 человек.
- В основе болезни лежит дефицит фермента, осуществляющего превращение фенилаланина в тирозин (препятствует отложению жиров, снижает уровень аппетита, улучшает функции гипофиза, щитовидной железы и надпочечников).

Фенилкетонурия

- Фенилкетонурия является заболеванием с аутосомно-рецессивным характером наследования. Это означает, что для развития клинических признаков фенилкетонурии ребенок должен унаследовать по одной дефектной копии гена от обоих родителей, являющихся гетерозиготными носителями мутантного гена.
- Симптомы заболевания: вялость или наоборот, повышенная двигательная активность малыша, ребенок не проявляет интерес к окружающему миру, чрезмерная плаксивость, малыш беспокойный, могут наблюдаться судороги на коже – проявления дерматита, моча пахнет «мышами».

Лечение фенилкетонурии

- Основу лечения фенилкетонурии составляет **диетотерапия**, при которой должно строго ограничиваться поступление в организм белка с продуктами питания. Степень правильности диеты обуславливается количеством фенилаланина в крови пациента.
- Лечение питанием заключается в полном исключении из рациона больного продуктов, насыщенных белками: бобовые, яйца, мясо, молоко, рыбу и др. На столе должны присутствовать фрукты, соки (овощные и фруктовые), овощи.

Прогноз и профилактика фенилкетонурии

- С целью оценки риска рождения ребенка с фенилкетонурией предварительное генетическое консультирование должны пройти супружеские пары, уже имеющие больного ребенка, состоящие в кровнородственном браке, имеющие родственников с данным заболеванием.
- Женщины с фенилкетонурией, планирующие беременность, должны соблюдать строгую диету до зачатия и во время беременности.
- Риск рождения ребенка с фенилкетонурией у родителей-носителей дефектного гена, составляет 1:4.