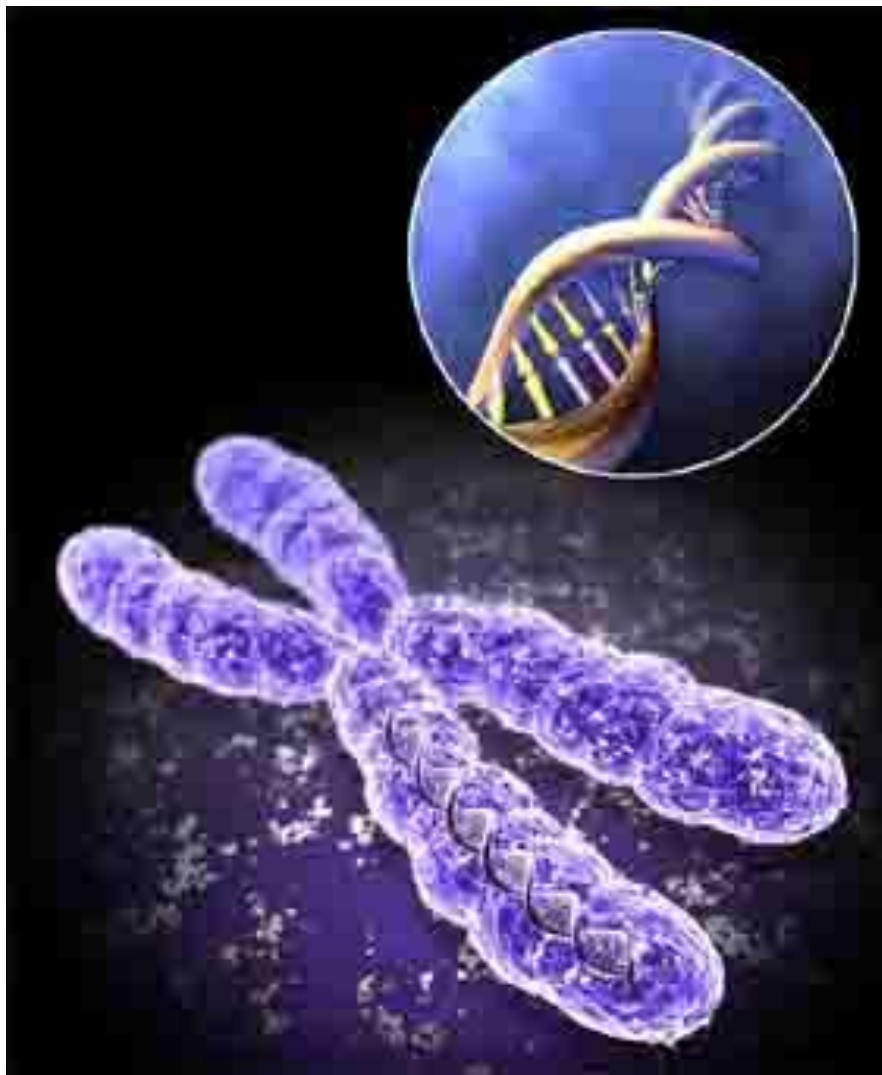


# Хромосомные синдромы



- Хромосомными болезнями (хромосомными синдромами) называются комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми (геномные мутации) или структурными (хромосомные мутации) изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

---

# ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

## хромосомные мутации

### внутрихромосомные

- ❖ делеция
- ❖ дупликация
- ❖ инверсия
- ❖ транспозиция

### межхромосомные

- ❖ транслокация
  - ✓ простая;
  - ✓ реципроктная;
  - ✓ робертсоновская

## геномные мутации

- ❖ тетраплоидия
- ❖ триплоидия
- ❖ анеуплоидия

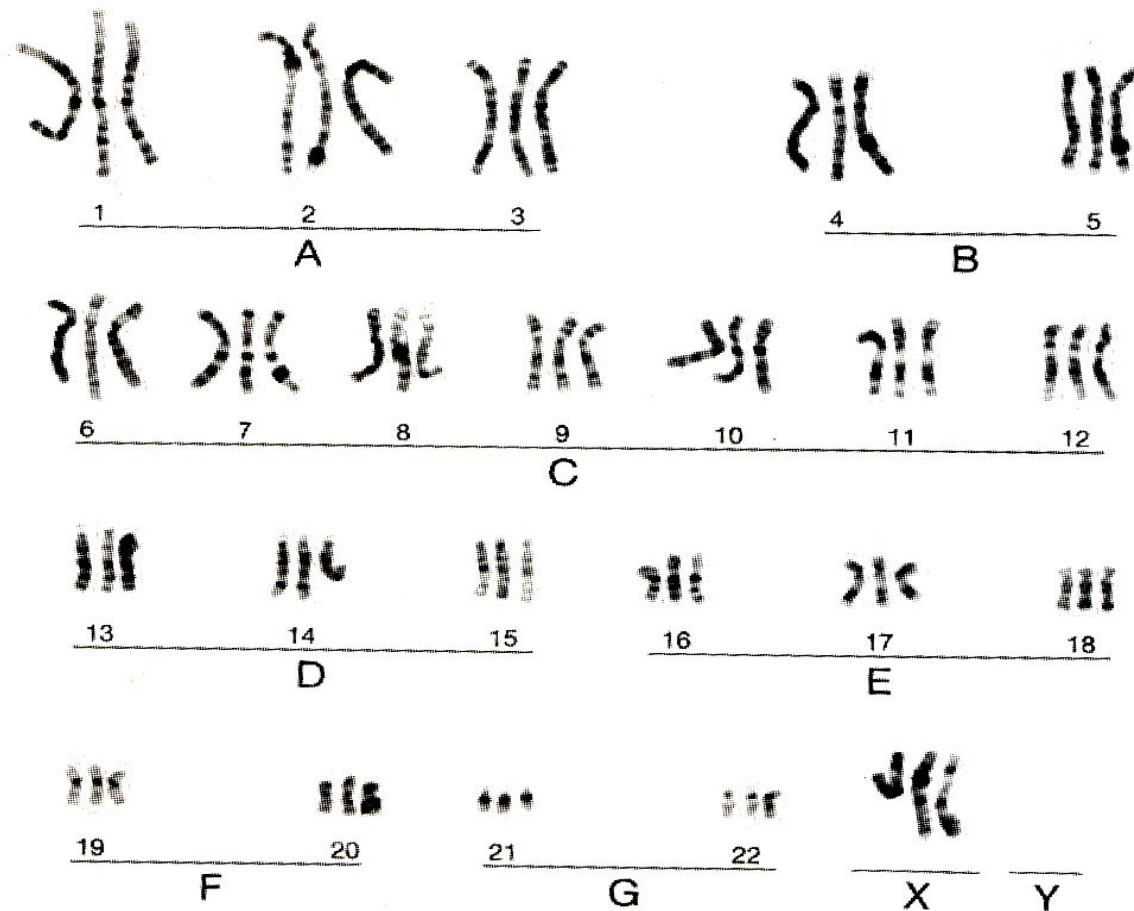
- Хромосомные aberrации и изменения количества хромосом, как и генные мутации, могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма (полный мутант).
- Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы, кариотип плода будет мозаичным.
- Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3, 4 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться мозаицизмом во всех либо в отдельных органах и системах.

# Этиологические факторы хромосомной патологии

- все виды хромосомных мутаций (хромосомные aberrации) и некоторые геномные мутации (изменения числа хромосом).
- У человека встречаются только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия.
- Из всех вариантов анеуплоидий у живорожденных встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий - только моносомия X-хромосомы.

# Полиплоидия у человека

- На рисунке представлен триплоидный хромосомный набор человека. Триплоидия отмечается в 17% случаев спонтанных выкидышей и в 3% случаев мертворождений.

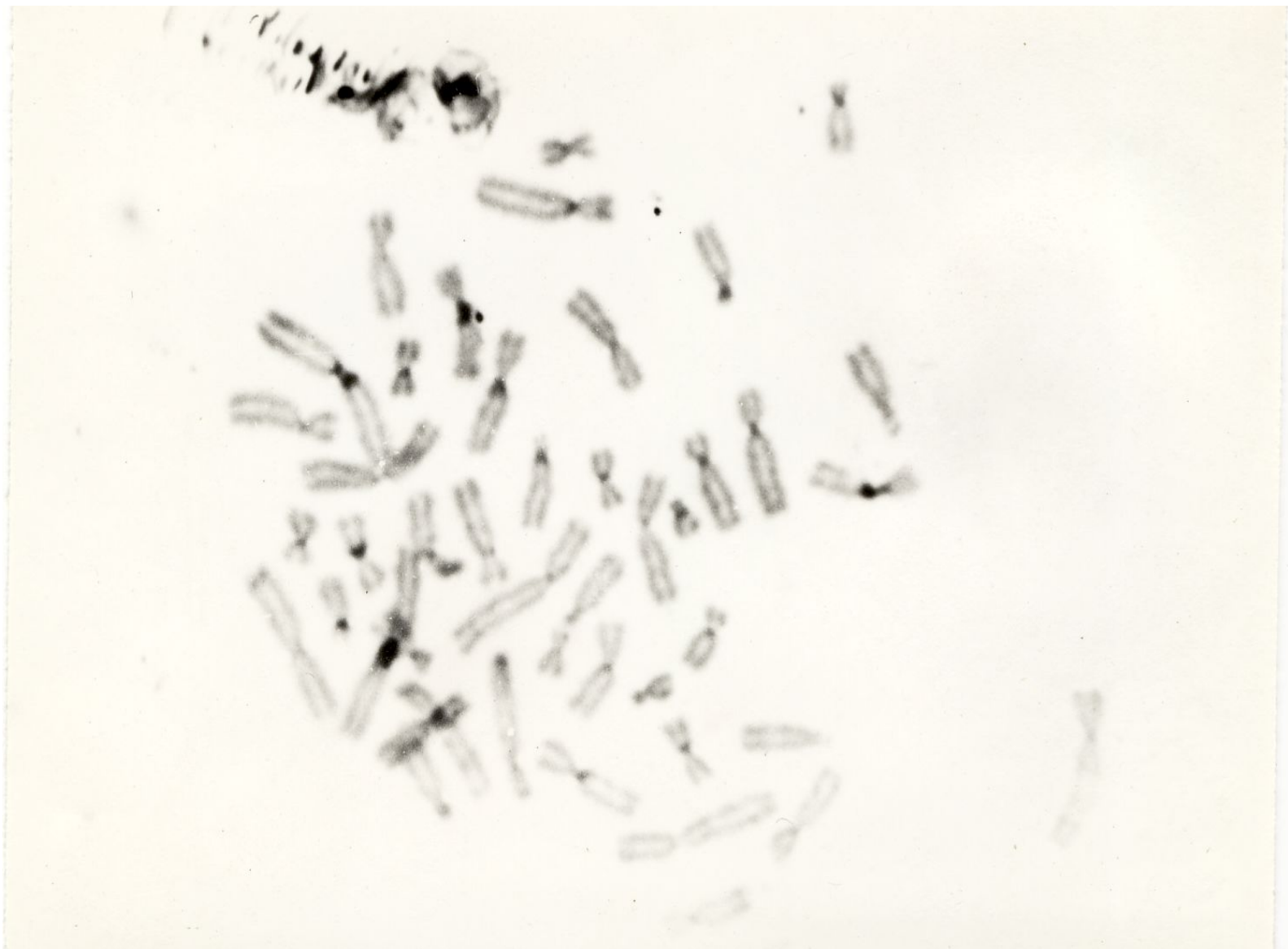


- Примерно 170 из 1000 эмбрионов и плодов погибают до рождения, из них около 40% - вследствие влияния хромосомных нарушений.
- Тем не менее, значительная часть мутантов (носителей хромосомной аномалии) минует действие внутриутробного отбора.
- Хромосомные болезни у новорожденных детей встречаются с частотой примерно 2,4 случая на 1000 родившихся.

# Патогенез хромосомных болезней

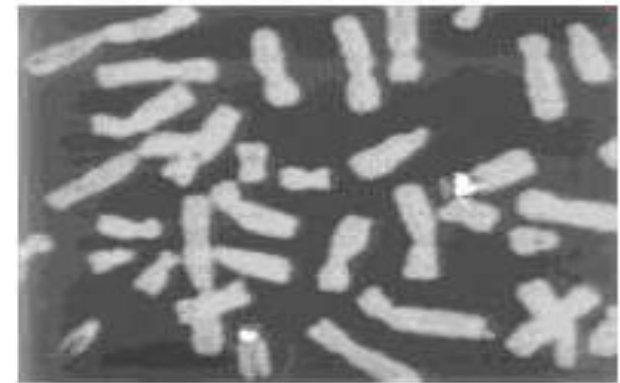
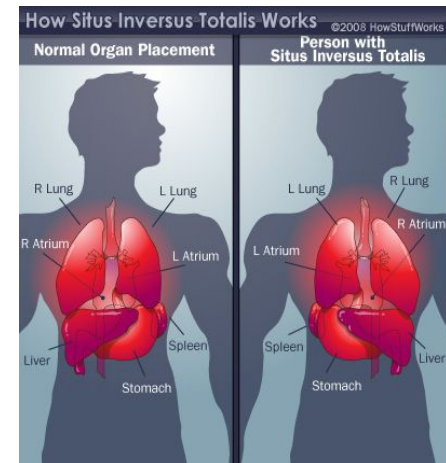
- **Специфические** эффекты связаны с изменением числа структурных генов, кодирующих синтез специфических белков (увеличение при трисомиях и уменьшение при моносомиях).
- **Полуспецифические** эффекты при хромосомных болезнях могут быть обусловлены изменением числа генов, представленных и в норме многочисленными копиями (гены тРНК, рРНК, гистоновых и рибосомных белков и т. п.).
- **Неспецифические** эффекты хромосомных аномалий связывают с содержанием гетерохроматина, играющего важную роль в делении клеток, их росте и других физиологических процессах.





# синдром Картагенера

- У детей с синдромом Картагенера (моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется триадой, включающей обратное расположение органов, бронхоэктазы и хронический синусит) были выявлены изменения околоцентромерных гетерохроматиновых районов хромосом (С-гетерохроматина) 1, 9, 15, 21

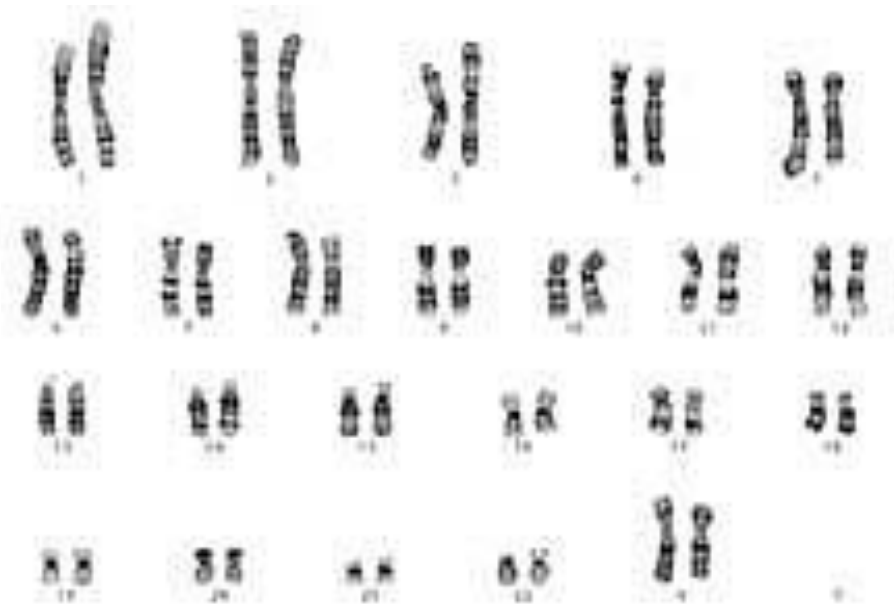


- Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения. Это черепно-лицевые поражения, врожденные пороки развития систем органов, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание в психическом развитии, нарушения функций нервной, иммунной и эндокринной и других систем.
- Степень поражения органов при хромосомных синдромах зависит от многих факторов - типа хромосомной аномалии, недостатка или избытка материала индивидуальной хромосомы, генотипа организма, условий среды, в котором развивается организм.

# Женский кариотип, 46,XX



Метафазная пластинка



Кариограмма

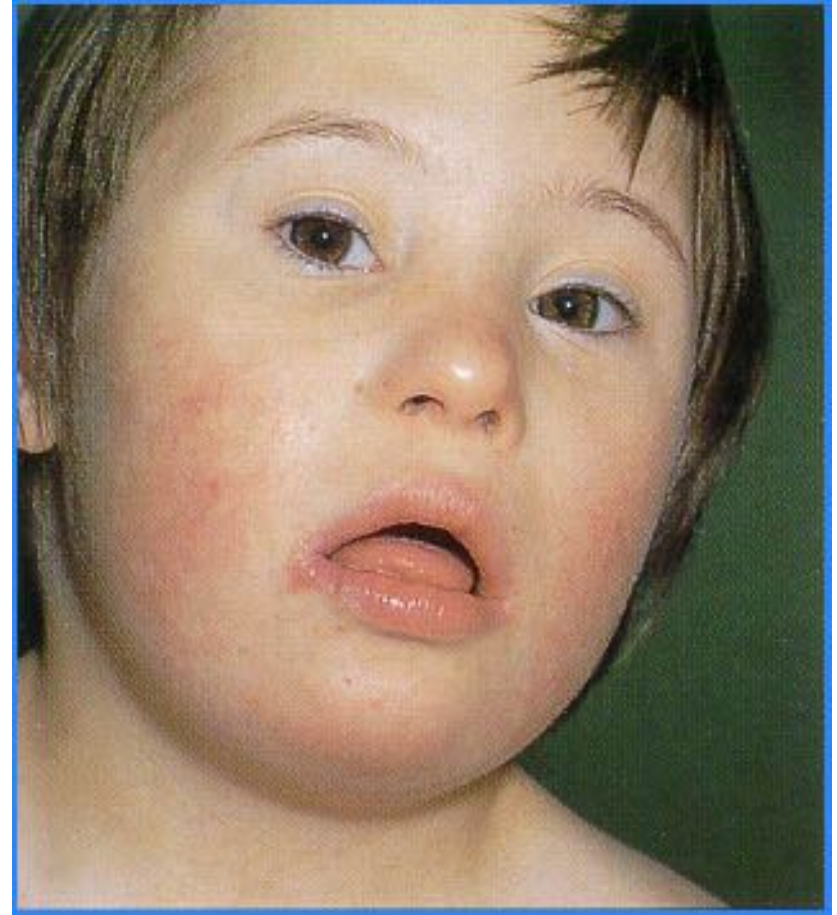
# Мужской кариотип, 46,XY



# Примеры трисомий у человека

## Синдром Дауна

- (трисомия хромосомы №21). Для больных характерно: округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо, эпикант, запавшая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глазных щелей, толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта. Из пороков внутренних органов наиболее типичны пороки сердца (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок) и органов пищеварения (атрезия двенадцатиперстной кишки).



# Кариотип мальчика с трисомией хромосомы №21



(из bio miami. edu.)

# Синдром Дауна

- Среди больных с синдромом Дауна с более высокой частотой, чем в популяции, встречаются случаи лейкемии и гипотиреоза. У маленьких детей резко выражена мышечная гипотония, а у детей старшего возраста часто обнаруживается катаракта. С самого раннего возраста отмечается отставание в умственном развитии. Среднее значение IQ составляет 50, но чаще встречается умеренная задержка умственного развития. Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже (36 лет), чем в популяции.



# Синдром Дауна

- СД - самая частая форма хромосомной патологии у человека (1:750). Цитогенетически синдром Дауна представлен простой трисомией (94% случаев), транслокационной формой (4%) или мозаицизмом (2% случаев). У мальчиков и девочек патология встречается одинаково часто.
- Достоверно установлено, что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у пожилых родителей. Если возраст матери 35-46 лет, то вероятность рождения больного ребенка возрастает до 4,1%.

## Зависимость частоты рождения детей с хромосомными болезнями от возраста матери

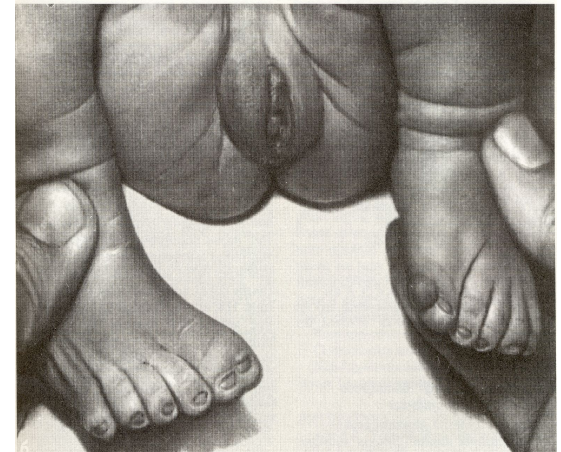
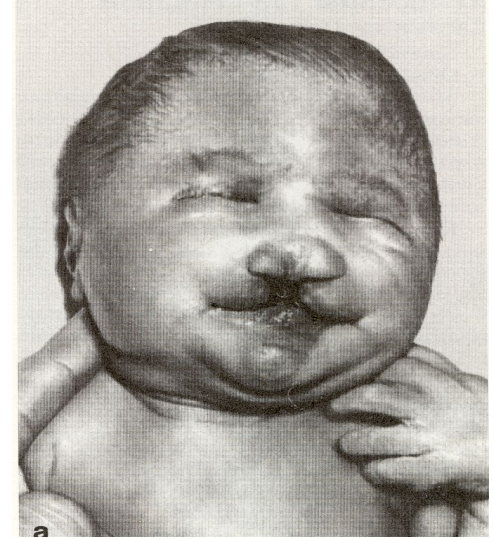
Возраст матери, годы	Частота рождения детей с болезнью Дауна	Частота рождения детей с любой хромосомной болезнью
20	1:1800	1:500
25	1:1300	1:500
30	1:1000	1:400
35	1:300	1:200
40	1:100	1:70
45	1:30	1:20
49	1:12	1:8

# Робертсоновское слияние 2-х хромосом №21 в кариотипе больной с.Дауна



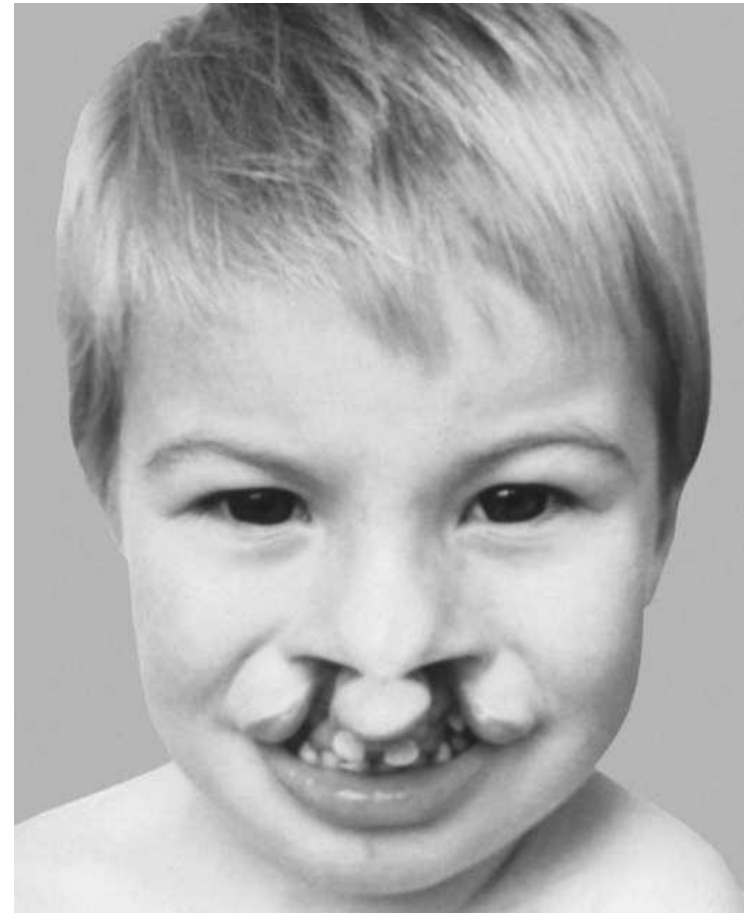
# Синдром Патау

- **(трисомия хромосомы №13). Наблюдается с частотой 1 на 6000 родов. У новорождённых средняя масса тела. Умственная отсталость тяжёлая, многие дети страдают глухотой. Нередко обнаруживается умеренная микроцефалия с нависающим лбом, большие анатомические дефекты мозга, незаращение нёба и верхней губы. Часто наблюдаются поперечная ладонная складка, полидактилия и узкие выпуклые ногти на пальцах рук. Более чем в 80% случаев регистрируются врождённые пороки сердца. Большинство больных (70%) настолько серьезно поражены, что погибают в возрасте до 6 месяцев, только 20% доживает до года.**



# Синдром Эдвардса

- **(трисомия по 18 хромосоме).  
Дополнительная 18 хромосома обнаруживается у 1 из 7000 новорождённых. Часто проявляется микроцефалия, низко посаженные уродливые уши и расщелина губы или нёба. Достаточно часто наблюдается отсутствие складки на мизинце, особый характер расположения кожных гребней на кончиках пальцев. Нередко наблюдается укорочение или даже отсутствие большого пальца на ногах, косолапость, синдактилия. Могут иметь место пороки сердца и крупных сосудов, врождённые аномалии лёгких, диафрагмы, почек и мочеточников, грыжи, складки на шее. Больные живут несколько месяцев, а у тех, кто всё же выживает, выявляется тяжёлая умственная отсталость.**



(из С.И.Козлова и др., 1996)

# Трисомия 8

- 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), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины.
- прогноз физического, психического развития и жизни неблагоприятный, хотя описаны пациенты в возрасте 17 лет.



(из С.И.Козлова и др., 1996)

# Аномалии сочетания половых хромосом

- Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX - женский организм, XY - мужской).
- При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи - гинандроморфы.
- Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разное (мозаицизм). У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, XO/XXX, XO/XXY и др.

Типы полисомий по половым хромосомам у человека

<b>X-полисомии при отсутствии Y-хромосомы</b>	<b>X-полисомии с одной Y-хромосомой</b>	<b>Y-полисомии с одной X-хромосомой</b>	<b>Полисомии по обеим хромосомам</b>
47,XXX	47,XXY	47,XYY	48,XXYY
48,XXXX	48,XXXU	48,XYYY	49,XXXYY
49,XXXXX	49,XXXXY	49,XYYYY	



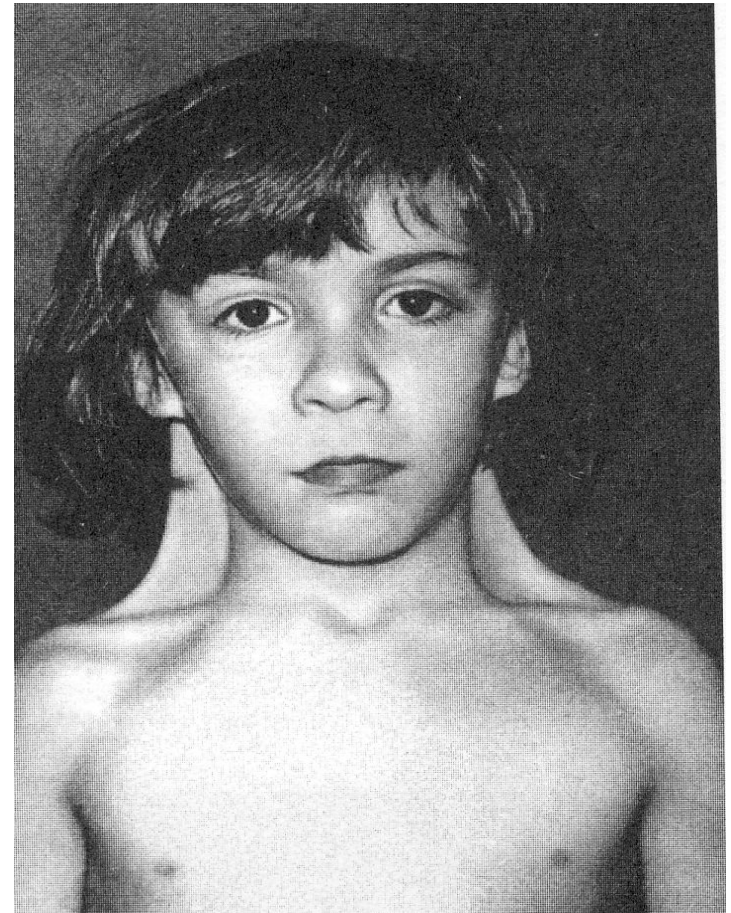
# Трипло-Х-женщины

- Частота встречаемости 1:1000. Кариотип 47,XXX. В настоящее время имеются описания тетра- и пентосомий X. Женский организм с мужеподобным телосложением. Могут быть недоразвиты первичные и вторичные половые признаки. В 75% случаев у больных наблюдается умеренная степень умственной отсталости. У некоторых из них нарушена функция яичников. Иногда такие женщины могут иметь детей. Повышен риск заболевания шизофренией. С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастает степень отклонения от нормы.

- Варианты синдрома X-полисомии без Y-хромосомы с числом, большим, чем 3, встречаются редко.
- С увеличением числа дополнительных X-хромосом возрастает степень отклонений от нормы.
- У женщин с тетра- и пентасомией описаны отклонения в умственном развитии, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов. Однако женщины даже с тетрасомией по X-хромосоме способны иметь потомство.

# Синдром Шерешевского- Тернера

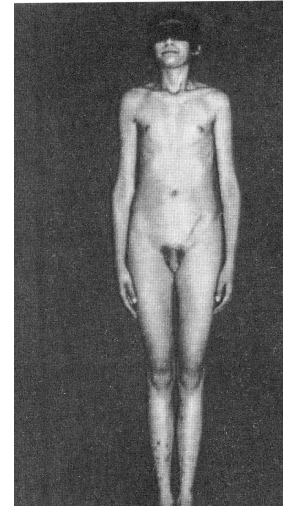
- моносомия X-хромосомы. Частота встречаемости 1:2000-1:3000. Кариотип 45,X0. Отмечаются признаки дисплазии: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий, множественные пигментные пятна, низкорослость(рост взрослых 135-145см). Характерно недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, дисгенезия гонад, сопровождающаяся первичной аменореей - бесплодие.



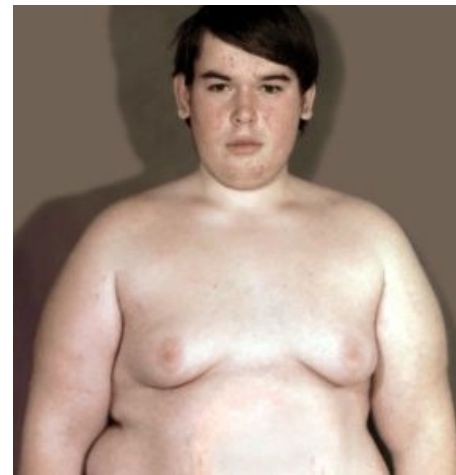
(из С.И.Козлова и др., 1996)

# Синдром Клайнфельтера

- **Кариотип 47,XXY, фенотип мужской. Частота - 1:1500 новорожденных мальчиков. Больных отличают следующие признаки: высокий рост, непропорционально длинные конечности, женский тип телосложения, гинекомастия, крипторхизм. Слабо развит волосяной покров, снижен интеллект. Бесплодие в результате недоразвития семенников. Инфантильность и поведенческие проблемы создают трудности в социальной адаптации.**

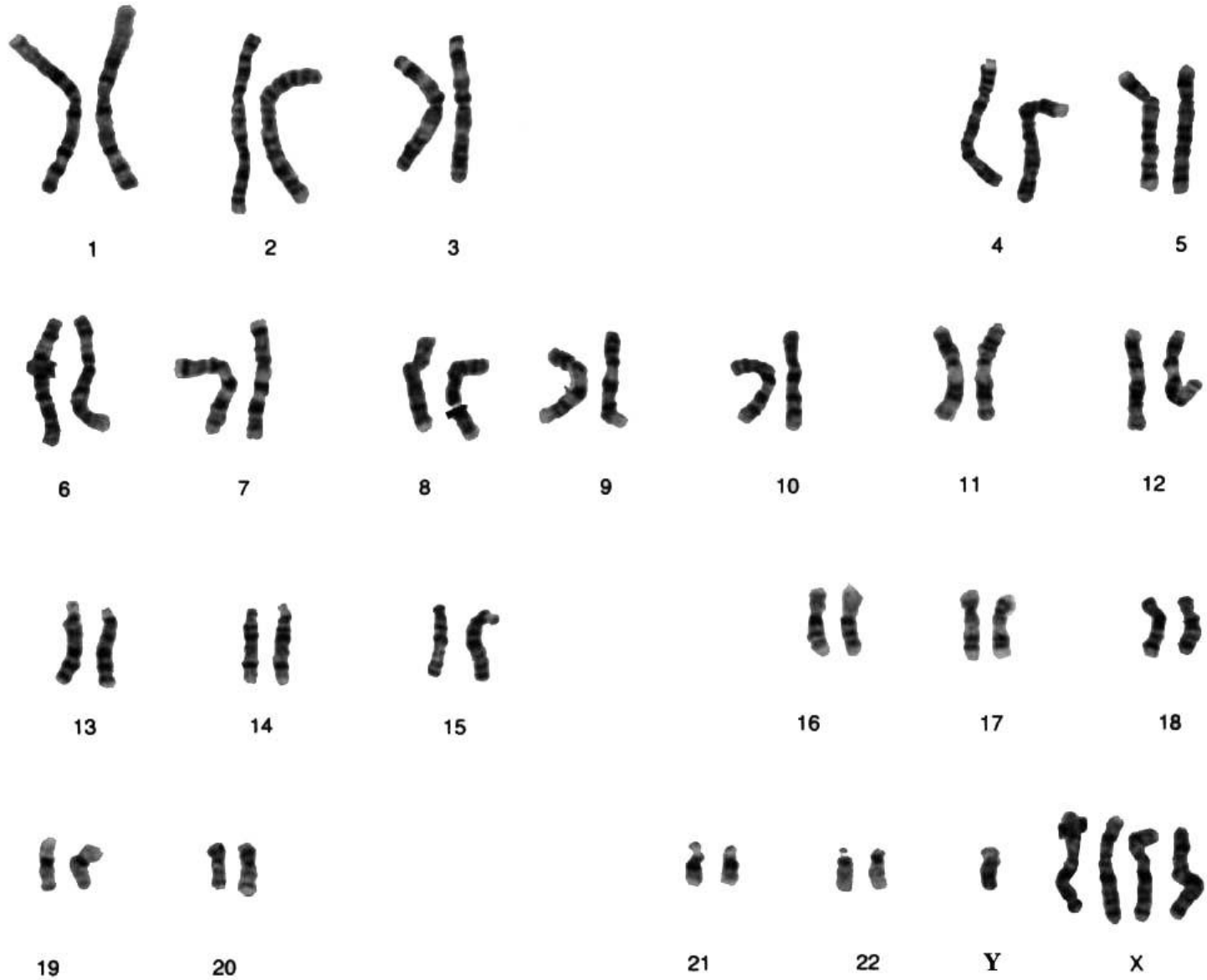


(из С.И.Козлова и др.,  
1996)



(из [www.medicalbrain.ru](http://www.medicalbrain.ru))

49,XXXXY  
Klinefelter's  
Syndrome



# ХУУ - синдром

- характеризуется кариотипом 47, ХУУ. Он впервые описан в 1960 г. Частота синдрома составляет среди новорожденных мальчиков около 1:1000. Наиболее частым признаком является высокий рост, который у взрослых больных составляет в среднем 186 см. У части больных отмечаются нерезко выраженные евнухоидные черты телосложения и диспластические признаки. Наличие добавочной Y-хромосомы может и не сопровождаться клинической патологией, но, несомненно, оно коррелирует как с интеллектуальным недоразвитием, так и с эмоционально-волевыми нарушениями.

47,XY



1



2



3



4



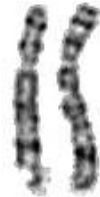
5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



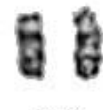
21



22



X



YY

# Синдромы частичных анеуплоидий

- Помимо полных трисомий и моносомий известны синдромы, связанные с частичными трисомиями и моносомиями практически по любой хромосоме.
- Однако эти синдромы встречаются реже одного случая на 100 000 рождений.



# Синдром трисомии по короткому плечу 9-й хромосомы

- Для больных с трисомией 9p+ характерны умственная отсталость, задержка роста, микроцефалия, антимонголоидный разрез глазных щелей, глубоко посаженные глаза, опущенные уголки рта, нос с характерным округлым кончиком, низко расположенные оттопыренные ушные раковины, недоразвитие ногтей и дистальных фаланг пальцев рук. Часто наблюдаются выступающие лобные кости, повышенная обволошенность, пятна цвета кофе с молоком на коже, эпикант, косоглазие, высокое дуто-образное нёбо, короткая шея, сколиоз, частичная синдактилия пальцев стоп. Примерно в четверти случаев обнаруживаются врожденные пороки сердца.
- Прогноз для жизни сравнительно благоприятный (при отсутствии патологии внутренних органов) - описаны больные, достигшие преклонного возраста.
- По частоте встречаемости среди детей-олигофренов занимает 2 место после болезни Дауна.

# Синдром кольцевой хромосомы 9

- Кариотип 46 XX или XY, r (9).
- Основные клинико-морфологические признаки: характерное лицо - микроцефалия, косой разрез глаз, ретрогнатия, короткая шея.
- У всех больных наблюдается умственная отсталость, задержка психомоторного развития.



(из С.И.Козлова и др., 1996)

# Делеция дистальной части короткого плеча хромосомы 5 у человека

- Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, косоглазие.



Больной с синдромом кошачьего крика  
(Cri-Du-Chat Syndrome)

# Синдром Вольфа-Хиршхорна

(частичная моносомия 4p-)

- Популяционная частота - 1:100000.
- обусловлен делецией сегмента короткого плеча хромосомы 4.
- Клинически характеризуется мВГР (микроцефалия, клювовидный нос, гипертелоризм, эпикант, аномальные ушные раковины, расщелины верхней губы и нёба, аномалии глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз, маленький рот, пороки внутренних органов) с последующей резкой задержкой физического и психомоторного развития.
- Жизнеспособность детей резко снижена. Большинство умирают в возрасте до 1 года.



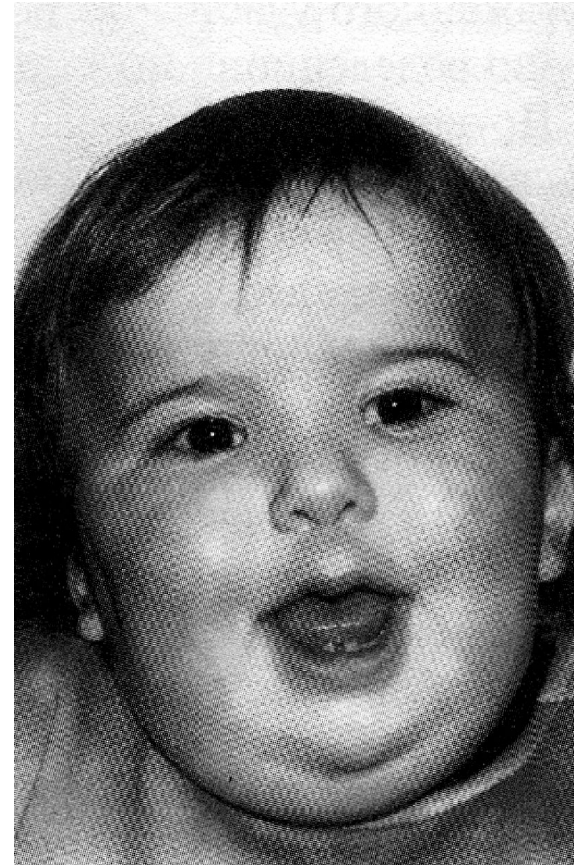
(из С.И.Козлова и др., 1996)

# Синдром Орбели (13q-)

- обусловлен делецией длинного плеча 13-й хромосомы. Популяционная частота не установлена.
- Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения.
- Большинство больных с синдромом 13q- погибают на 1-м году жизни.

# Синдром Прадера-Вилли

- у 70% больных наблюдается частичная делеция длинного плеча 15-й хромосомы (отцовская аллель), у 5% заболевание связано с другими перестройками хромосомы 15.
- Характерные внешние признаки: череп со сдавленной с боков лобной частью, миндалевидный разрез глаз, опущенные углы рта, маленькие стопы и кисти)
- Наблюдается отставание умственного развития, поведенческие нарушения, задержка физического развития, низкорослость, гипотония, гипогонадизм.



# Синдром Ди Джорджи

- Частичная моносомия 22q11.2.
- Популяционная частота - 1:20 000.
- Больные имеют следующие клинические признаки: дефекты развития третьего и четвертого глоточных карманов, что приводит к гипоплазии или аплазии тимуса с дефицитом Т-клеток и иммунодефицитом; дефекты сердца и характерные дисморфические изменения лица (гипертелоризм, короткая ось век, эпикант, широкий короткий нос с вывернутой носовой пластиной, слабо обозначенный рот, микроретрогнатия, низко расположенные дисморфические уши), волчья пасть.
- Дети с синдромом Ди Джорджи часто физически и умственно отстают.

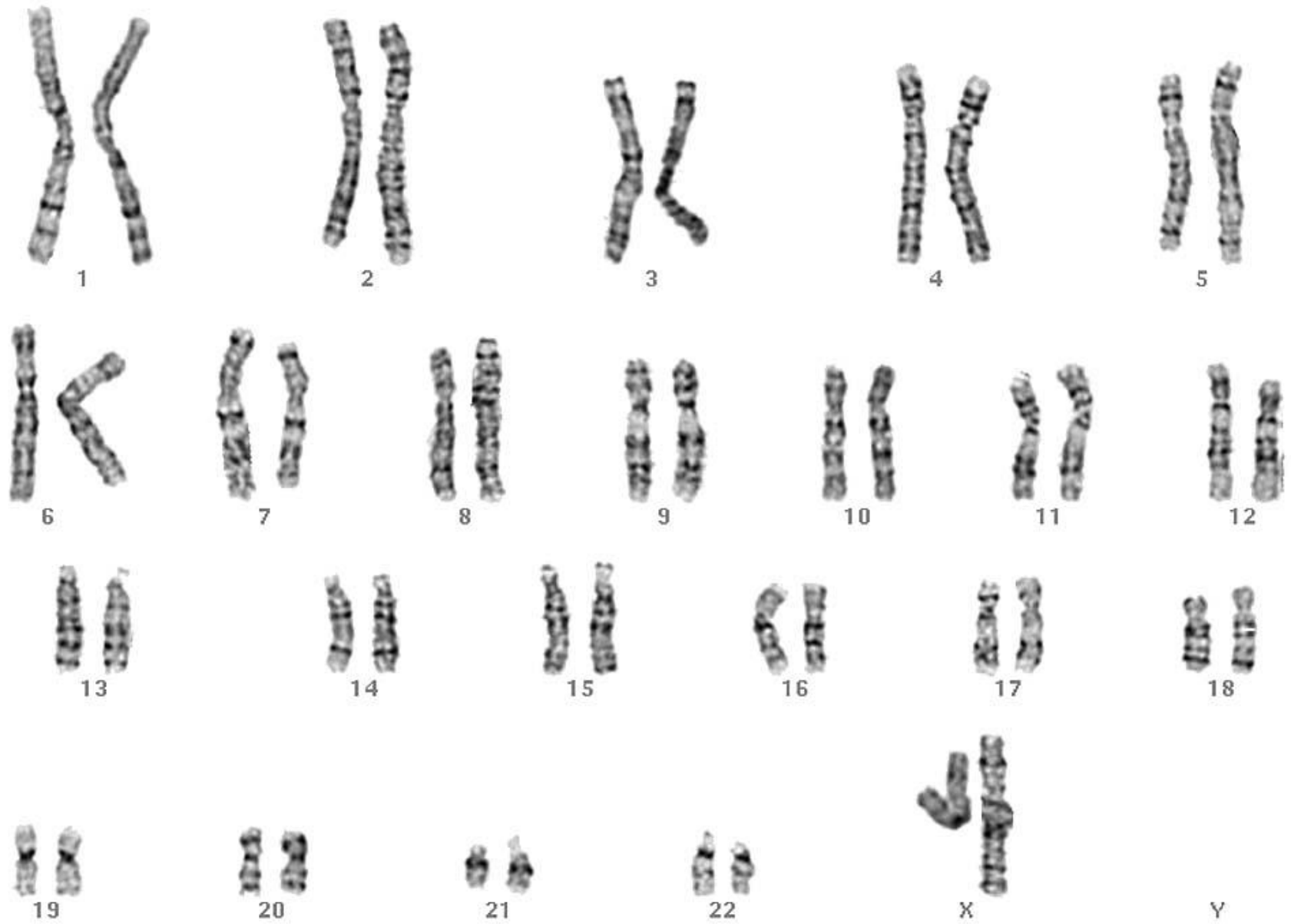


(из [www.netterimages.com](http://www.netterimages.com))



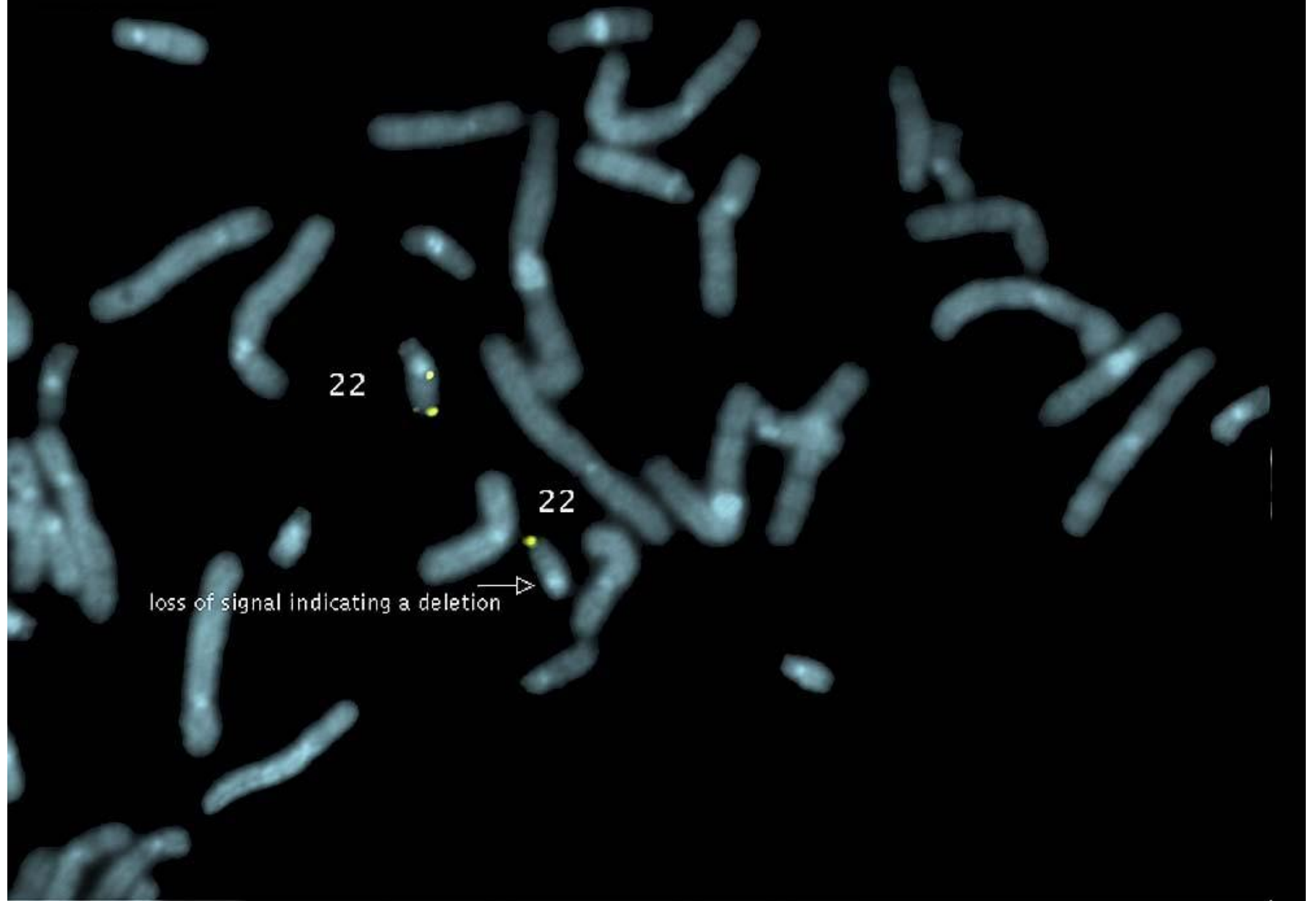
(из [immuneweb.xmu.edu.cn](http://immuneweb.xmu.edu.cn))

DiGeorge syndrome





DiGeorge syndrome



# синдром Мартина - Белла

- синдром ломкой, или фрагильной X-хромосомы.
- Название синдрома объясняется особой формой строения X-хромосомы, которая имеет хорошо заметную перетяжку на конце длинного плеча.
- является одной из наиболее распространенных причин наследственных олигофрений у мужчин (примерно 1 на 2000 рождений).



# синдром Мартина - Белла

- для больных характерны некоторые морфологические признаки, которые не всегда отчетливо проявляются (высокий выпуклый лоб, крупные уши и челюсти, крупные кисти рук, увеличенные яички). Умственное развитие колеблется между значениями IQ от 30 до 65 (иногда в границах нормы). Речь изобилует повторами, часто встречается своеобразное заикание. Для детей характерна двигательная расторможенность и некоторые симптомы аутизма (ребенок избегает глазного контакта, производит стереотипные движения руками, испытывает страхи). Даже при легкой степени интеллектуальной недостаточности дети с трудом овладевают навыками счета и письма.

# синдром Мартина - Белла

- Генетический механизм заболевания связан с экспансией тринуклеотидных повторов (CGG - цитозин-гуанин-гуанин) в соответствующем перетяжке участке X-хромосомы. В норме число повторов не должно превышать 50. Количество повторов от 50 до 200 считается премутацией, выраженная картина болезни наблюдается при наличии более 200 повторов.
- Для данного заболевания характерно явление антиципации, т.е. усиление тяжести заболевания от поколения к поколению. Это связано с нарастанием числа тринуклеотидных повторов в мутировавшем участке X-хромосомы.