

# Хромосомные и генные болезни человека

План.

1. Методы выявления хромосомных заболеваний.
2. Показания к кариотипированию
3. Нарушения генома и его последствия.
4. Гетероплоидии. Примеры.
5. Моносомии. Примеры.
6. Структурные изменения по хромосомам.

- **Хромосомные болезни** - большая группа врожденных заболеваний обусловленных изменением структуры отдельных хромосом или их количества в кариотипе и характеризующихся множественными пороками развития. Два разных типа мутаций (хромосомные и геномные) составляющих основу этих заболеваний объединяют понятием "хромосомные аномалии". Данное направление в медицине включает в себя не только хромосомные болезни, но и внутриутробную патологию (спонтанные аборты, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь). На сегодняшний день известно около 1000 хромосомных аномалий, из которых более 100 форм описаны в виде синдромов.

- *Этиологическим фактором* хромосомных болезней являются все виды хромосомных мутаций (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) и некоторые *генные мутации* (тетраплоидия, триплоидия и анэуплоидия). При этом из всех вариантов анэуплоидий у человека встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три -, тетра - и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия X.

- Классификация хромосомной патологии базируется на нескольких принципах, учитывая которые можно дать точную характеристику форме заболевания у обследуемого индивида и его варианты. *Первый принцип* - этиологический, подразумевает характеристику хромосомной или геномной мутации с учетом конкретной хромосомы. Форма хромосомной аномалии определяется типом геномной или хромосомной мутации с одной стороны, и индивидуальной хромосомой - с другой.

- Таким образом, имеет значение то, какая структура вовлечена в патологический процесс (хромосома, сегмент) и в чем состоит генетическое нарушение (недостаток или избыток генетического материала). Клиническая картина не имеет существенного значения, поскольку при разных хромосомных аномалиях имеется большая общность нарушений развития. *Второй принцип* состоит в определении типа клеток, в которых произошла мутация (в гаметях или зиготе). Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней, при которых все клетки организма несут унаследованную аномалию.

Для диагностики такого заболевания достаточно проанализировать кариотип клеток какой-нибудь ткани. Если же мутация возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления в одном из бластомеров, то развивается организм с клетками разной генетической (хромосомной) конституцией и формируется мозаичная форма болезни. Мозаичные формы могут совпадать по клинической картине с полными формами в случае, если число мутантных клеток составляет не менее 10 %.

- Диагностика мозаичных хромосомных болезней весьма трудоемка, поскольку требует изучения кариотипа большого числа клеток из разных тканей. *Третий принцип* - выявление поколения, в котором возникла мутация. Необходимо установить является эта аномалия спорадическим случаем (возникла в гаметях здоровых родителей) или это наследуемая форма. Наследуемой хромосомная патология будет в тех случаях, когда мутация присутствует во всех клетках организма, в том числе и в гонадах.

- Чаще родители имеют нормальный кариотип, а появление больного потомства является результатом мутации, возникшей в одной из гамет.

Суммируя вышеизложенное можно сделать вывод, что для точной диагностики необходимо определить тип мутации, вовлеченную хромосому, форму патологии (полная или мозаичная) и место в ряду поколений (спорадический случай или наследуемая форма). Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании, проводимом у пациента и его родственников.



- Несмотря на хорошую изученность клиники и цитогенетики хромосомных болезней, их *патогенез* неясен даже в общих чертах. Предполагается, что хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генного баланса, результатом чего является декоординированность в работе генов и расстройства регуляции на всех стадиях онтогенеза. Однако несбалансированность генотипа - это скорее условие, а не звено патогенеза. Общая схема развития сложных патологических процессов (биохимических и клеточных), реализующих хромосомные аномалии в фенотип (клиническую картину) болезни, не разработана.

- Учитывая изменение количества генетического материала можно сделать вывод, что патологические эффекты связаны и изменением числа структурных генов, кодирующих синтез белка (при трисомии их число увеличивается, при моносомии уменьшается). Однако изменение числа аллелей гена не всегда вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. Кроме того, при хромосомных болезнях всегда существенно меняется активность других ферментов и белков, гены которых локализованы на не вовлеченной в дисбаланс хромосоме.

- Обнаруженные при данных заболевания *биохимические отклонения* (изменение активности ферментов и прочее) трудно связать фенотипическими характеристиками на органном и системном уровнях. На сегодняшний день успешно можно лишь проводить сопоставление клинического фенотипа болезни с цитогенетическими изменениями. Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражений. Это черепно-лицевые дизморфии, врожденные пороки развития внутренних органов и частей тела, замедленные рост и развитие организма, умственная отсталость, и другие системные нарушения.

- Всего при каждой болезни наблюдается от 30 до 80 различных нарушений и отклонений от нормы. Патогенез хромосомных болезней развертывается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врожденные пороки развития формируются в раннем эмбриогенезе, что и объясняет некоторую общность клинической картины разных хромосомных болезней. *Клинический полиморфизм* хромосомных болезней обусловлен генотипом организма, степени мозаичности по мутантным клеткам и условиями среды.

- Вариации в проявлении заболевания могут быть очень широкими: от летального исхода до незначительных нарушений (например, около 70 % случаев трисомии 21 заканчивается внутриутробной гибелью, в 30 % рождаются дети с синдромом Дауна разнообразной клинической картиной). Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что мозаичные формы протекают легче, что вероятно обусловлено присутствием нормальных клеток компенсирующих генетический дисбаланс.

- **Синдром Дауна**, трисомия по 21-й хромосоме - самая частая и наиболее хорошо изученная хромосомная болезнь. Частота рождения детей с синдромом Дауна составляет примерно 1:750 и не имеет какой-либо временной, этнической или географической разницы и родителей одинакового возраста. С возрастом (в большей степени матери и в меньшей мере отца) вероятность рождения ребенка с данной патологией существенно возрастает, и в возрасте 45 лет составляет около 3 %. Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны.

- Основную долю составляют случаи полной трисомии 21 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе. Наряду с этим известны случаи регулярной трисомии, связанной с транслокацией 21-й хромосомы на другую - 21, 22, 13, 14 или 15-ю хромосому. Почти 50 % транслокационных форм наследуется от родителей носителей и 50 % - вновь возникшие мутации. Соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных с синдромом Дауна составляет 1:1. Клиническая картина синдрома Дауна разнообразна: врожденные пороки развития, нарушения постнатального развития нервной системы, иммунодефициты и другие отклонения.

- Многие симптомы заметны уже при рождении ребенка и дальнейшем проявляются еще более отчетливо. Из черепно-лицевых дизморфий отмечается монголоидный разрез глаз, круглое уплощенное лицо, плоская спинка носа, крупный язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины. Так же характерны мышечная гипотония и разболтанность суставов. Часто диагностируются врожденный порок сердца, клинодактилия. Встречаются изменения дерматоглифики в виде четырехпальцевой, или "обезьяньей", складки на ладони, две кожные складки вместо трех на мизинце. Характерен низкий рост (на 20 см ниже среднего). Диагноз синдрома Дауна ставится на основании клинически на основании сочетания ряда СИМПТОМОВ.



- Наиболее важные из которых: уплощение профиля лица (90 %), отсутствие сосательного рефлекса (85 %), избыток кожи на шее (80 %), монголоидный разрез глаз (80 %), мышечная гипотония (80 %), разболтанность суставов (80 %), диспластический таз (70 %), деформированные ушные раковины (40 %), клинодактилия мизинца (60 %), четырехпальцевая сгибательная складка (поперечная линия) на ладони (40 %).  
Большое значение для диагностики имеет задержка умственного и физического развития ребенка. Задержка умственного развития может достигать степени имбицильности, а коэффициент умственного развития у разных детей широко варьируется (IQ от 25 до 75).

- Больные с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела. Врожденные пороки внутренних органов и недостаточность иммунной системы часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет жизни. Дифференциальная диагностика проводится с другими формами хромосомных аномалий и врожденным гипотиреозом. Цитогенетическое исследование показано и при подозрении на синдром Дауна и при клинически установленном диагнозе. В последнем случае это необходимо для прогноза здоровья будущих детей у родителей ребенка и их родственников.

- Лечебная помощь детям с синдромом Дауна многопланова и неспецифична. Врожденные пороки сердца устраняют оперативно. Постоянно проводится общеукрепляющая терапия, защита от действия вредных факторов внешней среды. Многие больные с трисомией 21 способны вести самостоятельную жизнь, овладевают несложными профессиями, создают семью.

- ***Синдром Патау***- трисомия по 13-й хромосоме, выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования у детей с врожденными пороками развития. Обнаружены простые и транслокационные формы трисомии 13, однако клинически и патологоанатомически они неразличимы. Частота синдрома Патау среди новорожденных составляет 1:6000. Соотношение полов при данной патологии близко 1:1. Частое осложнение при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие (50 %). Для заболевания характерны множественные, тяжелые пороки развития головного мозга, мозговой и лицевой частей черепа, внутренних органов.

- Окружность черепа обычно уменьшена, лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположены и деформированы (80 %). Типичный признак - расщелина верхней губы и неба (70 %). Всегда обнаруживаются пороки внутренних органов в разных комбинациях: пороки сердца (80 %), незавершенный поворот кишечника (40 %), кисты почек (42 %), аномалии внутренних половых органов (73 %), дефекты поджелудочной железы (43 %). Часто наблюдается полидактилия кистей (50 %) и их флексорное положение (44 %). Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию.

- Клиническая диагностика основывается на сочетании характерных пороков развития. Однако решающий фактор в диагностике - исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших больных, с целью составления прогноза для будущих детей в семье. Лечебные мероприятия неспецифичны: общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы жизни, но некоторые больные живут до нескольких лет.

- ***Синдром Клайнфельтера*** относится к группе полисомий по половым хромосомам. Заболевание включает в себя случаи полисомии, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто (примерно 1:600) встречается синдром Клайнфельтера с набором 47,XXY. Этот синдром является и наиболее типичным клинически. Варианты полисомии с большим числом X - и Y-хромосом (XXXY, XYY, XXXXY, XXY) встречаются редко. Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально.

- Вызываемый добавочной X-хромосомой генетический дисбаланс проявляется клинически в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных мужских половых признаков. Мужчины с синдромом Клайнфельтера обычно имеют высокий рост, астеническое или евнухоидное телосложение, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Выявляется умственная отсталость легкой и средней степени, а в четверти случаев гинекомастия. Больные бесплодны (азооспермия, олигоспермия).



- **Синдром Шерешевского-Тернера** - единственная форма моносомии у живорожденных. Цитогенетика синдрома разнообразна. Более половины всех больных данным синдромом имеют простую полную моносомию по X-хромосоме (45,X). В остальных случаях наблюдаются мозаичные формы и более редкие формы со структурными аномалиями X-хромосом (делеция, транслокация и другие аномалии). Клинически синдром Шерешевского-Тернера проявляется следующими признаками. Со стороны половой системы отмечается либо полное отсутствие гонад (агенезия), либо гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, недостаток эстрогенов, половой инфантилизм.

- Встречаются различные пороки сердечно-сосудистой системы и почек. Снижения интеллекта не отмечается, однако больные обнаруживают эмоциональную неустойчивость и инфантилизм психических процессов. Внешний вид больных своеобразен. Отмечаются характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками; в подростковом возрасте выявляется отставание в росте и развитии вторичных половых признаков; для взрослых характерны нарушения скелета, черепно-лицевые дизморфии, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, низкое расположение ушных раковин, диспропорции тела (укорочение ног, относительно широкий плечевой пояс, узкий таз).

- Рост взрослых больных на 20-30 см ниже среднего. Лечение больных с синдромом Шерешевского-Тернера комплексное и включает в себя реконструктивную и пластическую хирургию, гормональную терапию (эстрогены, гормон роста), психотерапию.

- ***Синдром кошачьего крика*** - частичная моносомия по короткому плечу 5-й хромосомы (5p-). Синдром обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. У детей с этой хромосомной аномалией отмечается необычный плач, напоминающий требовательное кошачье мяуканье или крик. Частота синдрома достаточно велика для делеционных синдромов - 1:45000. Цитогенетически в большинстве случаев выявляется делеция с утратой от трети до половины короткого плеча 5-й хромосомы, реже наблюдается полная утрата короткого плеча. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный незначительный фрагмент хромосомы.

- Клиническая картина синдрома довольно сильно варьируется у отдельных больных по сочетанию врожденных пороков развития органов. Наиболее характерный признак - "кошачий крик" - обусловлен изменением гортани. У большинства больных имеются те или иные изменения мозгового черепа и лица: лунообразное лицо, микроцефалия, микрогения, антимонголоидный разрез глаз, высокое небо, плоская спинка носа, деформация ушных раковин. Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов.

- Выраженность клинической симптоматики меняется с возрастом. "Кошачий крик", мышечная гипотония, лунообразность лица с возрастом исчезают, а микроцефалия выявляется более отчетливо, прогрессирует психомоторное недоразвитие, косоглазие. Продолжительность жизни больных зависит от выраженности клинической картины в целом, тяжести врожденных пороков внутренних органов (прежде всего сердца), уровня оказываемой медицинской помощи и повседневной жизни. Большинство больных умирает в первое десятилетие жизни. Во всех случаях больным и их родителям показано цитогенетическое обследование.